

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

GESTÃO DE DOENTES COM PATOLOGIA DENTÁRIA E LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: DESAFIOS E INOVAÇÕES

Trabalho submetido por

Mónica Sacadura Barbosa Rebelo da Silva

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

julho de 2023

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

GESTÃO DE DOENTES COM PATOLOGIA DENTÁRIA E LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: DESAFIOS E INOVAÇÕES

Trabalho orientado por

Prof. Doutor Tiago Ferro

julho de 2023

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho àqueles que sempre acreditaram em mim e que tanto me apoiaram: aos meus pais, à minha irmã e ao meu namorado. Sem vocês, este percurso teria sido muito mais difícil.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto Egas Moniz, docentes e colaboradores por tudo o que me ensinaram neste meu percurso de aprendizagem.

Ao Sr. Professor Tiago Ferro, pela disponibilidade e valiosa orientação durante a realização da minha Tese.

Agradeço a todos que me acompanharam neste caminho e que tanto contribuíram para que o objetivo final fosse alcançado.

À minha família e ao meu namorado pelo carinho, pelo apoio, pela coragem e pela força que me incutiram durante este longo, valioso, enriquecedor, divertido, mas por vezes, duro caminho. Sem vocês, tudo teria sido muito mais difícil.

Aos meus amigos, pela amizade sempre presente.

RESUMO

O desequilíbrio da homeostase imunológica está na origem dos mecanismos fisiopatológicos associados às doenças autoimunes. O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença autoimune, caracterizada por inflamação crónica e uma resposta imunitária patológica contra antígenos self, com distribuição sistémica e forte predomínio no sexo feminino. Há lesão e consequente falência de vários órgãos e tecidos. Existem evidências que o microbioma oral está envolvido na etiologia, assim como na progressão desta patologia. A caracterização do microbioma oral nos doentes pode constituir um biomarcador promissor.

Os doentes diagnosticados com LES têm uma redução da qualidade de vida associada à sua saúde oral. Estes indivíduos apresentam maior risco de desenvolver doença periodontal e de distúrbios da articulação temporomandibular. Podem ocorrer úlceras orais, hipossialia, glossodinia, queilite, síndrome de Sjögren secundário, entre outros. O tratamento imunossupressor é considerado a base da gestão clínica destes doentes, com a utilização de diferentes terapêuticas sistémicas (fármacos imunossupressores e anticoagulantes). Estes tratamentos, realizados de forma prolongada, podem influenciar a abordagem destes doentes na medicina dentária.

Existem vários estudos com opções terapêuticas inovadoras para controlo e tratamento de diversas doenças autoimunes. Os fármacos biológicos têm sido muito promissores. A utilização de células estaminais para modulação do sistema imunológico e indução de fenótipos imunossupressores apresenta resultados promissores e com potencial de induzir remissões de longa duração.

Neste trabalho, pretende-se realizar uma revisão narrativa da literatura científica aplicada às terapêuticas e abordagens clínicas em Medicina Dentária dos doentes diagnosticados com LES. Será dada particular importância à descrição das alterações da cavidade oral induzida por esta doença autoimune, bem como aos efeitos secundários das terapêuticas farmacológicas utilizadas.

Palavras chave: patologia dentária; lúpus eritematoso sistémico; microbioma oral; qualidade de vida

ABSTRACT

Imbalance of immune homeostasis is at the origin of the pathophysiological mechanisms associated with autoimmune diseases. Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by chronic inflammation and a pathological immune response against self-antigens, with systemic affliction and a strong predominance in females. There is damage and consequent failure of several organs and tissues. There is evidence that the oral microbiome is involved in the etiology, as well as in the progression of this pathology. The characterization of the oral microbiome in patients may be a promising biomarker.

Patients diagnosed with SLE have a reduced quality of life associated with their oral health. These individuals are at higher risk of developing periodontal disease and temporomandibular joint disorders. Oral ulcers, hyposialy, glossodynia, cheilitis, secondary Sjögren's syndrome, among others may occur. Immunosuppressive treatment is considered the basis of the clinical management of these patients with the use of different systemic therapies (immunosuppressive drugs and anticoagulants). These treatments, performed in a prolonged manner, can influence the approach of these patients in dental medicine.

There are several studies with innovative therapeutic options for the control and treatment of various autoimmune diseases. Biological drugs have been very promising. The use of stem cells for modulation of the immune system and induction of immunosuppressive phenotypes presents promising results with potential to induce long-term remissions.

The scope of this work is to present a narrative review of the scientific literature applied to therapies and clinical approaches in Dentistry of patients diagnosed with SLE. Some focus will be given to the description of oral cavity changes induced by this autoimmune disease, as well as to the side effects of pharmacological therapies used.

Keywords: dental pathology; systemic lupus erythematosus; oral microbiome; quality of life

RESUMEN

El desequilibrio de la homeostasis inmunológica está en el origen de los mecanismos fisiopatológicos asociados a las enfermedades autoinmunes. El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una inflamación crónica y una respuesta inmunitaria patológica contra los autoantígenos, con distribución sistémica y un fuerte predominio en las mujeres. Hay una lesión y la consiguiente insuficiencia de varios órganos y tejidos. Existe evidencia de que el microbioma oral está implicado en la etiología, así como en la progresión de esta patología. La caracterización del microbioma oral en los enfermos puede ser un biomarcador prometedor.

Los enfermos diagnosticados con LES tienen una calidad de vida reducida relacionada con su salud bucal. Estas personas corren un mayor riesgo de desarrollar enfermedad periodontal y trastornos de la articulación temporomandibular. Se pueden presentar úlceras orales, hiposalia, glosodinia, queilitis, síndrome de Sjögren secundario, y otros. El tratamiento inmunosupresor se considera la base del manejo clínico de estos enfermos con el uso de diferentes terapias sistémicas (fármacos inmunosupresores y anticoagulantes). Estos tratamientos, que se realizan a largo plazo, pueden influir en el abordaje de estos enfermos en la odontología.

Existen varios estudios con opciones terapéuticas innovadoras para el control y el tratamiento de diversas enfermedades autoinmunes. Los medicamentos biológicos han sido muy prometedores. El uso de células madre para modular el sistema inmunitario y inducir fenotipos inmunosupresores presenta resultados prometedores con el potencial de inducir remisiones a largo plazo.

Esta tesis de maestría busca realizar una revisión narrativa de la literatura científica aplicada a las terapias y enfoques clínicos en odontología de los enfermos diagnosticados con LES. Se dará especial importancia a la descripción de los cambios en la cavidad oral inducidos por esta enfermedad autoinmune, así como a los efectos secundarios de las terapias farmacológicas utilizadas.

Palabras clave: patología dental; lupus eritematoso sistémico; microbioma oral; calidad de vida

ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO	13
2. DESENVOLVIMENTO	15
2.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO.....	15
2.2. MANIFESTAÇÕES ORAIS DO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E SUA GESTÃO.....	19
2.2.1 DOENÇA PERIODONTAL	20
2.2.2 DISTÚRBIOS DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR.....	23
2.2.3 ÚLCERAS ORAIS.....	23
2.2.4 XEROSTOMIA	25
2.3 OS IMPLANTES DENTÁRIOS NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	26
2.4 A SAÚDE ORAL DOS DOENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E A QUALIDADE DE VIDA	27
2.5 O MICROBIOMA ORAL NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	29
2.6 MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA SALIVA E URINA.....	34
2.7 TERAPÊUTICA DO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	34
2.7.1 AS IMPLICAÇÕES DA TERAPÊUTICA DO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NA SAÚDE ORAL.....	38
2.7.2. CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS NO DOENTE COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	39
2.7.3 NOVIDADES NA TERAPÊUTICA DO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO	42
2.7.4. TERAPIAS CELULARES AVANÇADAS COM POTENCIAL IMUNOMODELADOR	45
3. CONCLUSÃO.....	47
4. BIBLIOGRAFIA	51
5. ANEXOS.....	57

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 - MECANISMOS PATOLÓGICOS DO LES	15
FIGURA 2 - CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO PARA O LES (EULAR / ACR).....	18
FIGURA 3 - MANIFESTAÇÕES ORAIS DO LES	20
FIGURA 4 - IMPACTO DO ESTADO GERAL DE SAÚDE NO PERIODONTO E MICROBIOTA.....	31
FIGURA 5 - CRITÉRIOS DORIS: DEFINIÇÃO DE REMISSÃO DO LES.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-dsDNA - Anticorpos anti-DNA dupla hélice

ATM - Articulação temporomandibular

BAFF - Fator ativador da célula B (do inglês B cell activating factor)

BM-MSCs - Bone marrow mesenchymal stem cells (células mesenquimatosas de medula óssea)

CD4 - Cluster of differentiation 4

COVID 19 - Doença por SARS-CoV-2 (do inglês coronavirus disease 2019)

DMARDS - Fármacos modificadores de doenças reumatológicas (do inglês disease-modifying antirheumatic drugs)

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DORIS – Definição de remissão no LES (do inglês definition of remission in SLE)

EULAR / ACR - European League Against Rheumatism / American College of Rheumatism

HLA - Antígeno leucocitário humano

IFN - Interferão

IgG - Imunoglobulina G

IgM - Imunoglobulina M

IL - Interleucina

LES - Lupus eritematoso sistêmico

MMF - Micofenolato de mofetil

OMS - Organização Mundial de Saúde

PCR - Proteína C reativa

PO - Per os

SHED - Células estaminais da polpa dentária de dentes decíduos (do inglês stem cells from human exfoliated deciduous teeth)

TNF - Fator de necrose tumoral (do inglês tumour necrosis factor)

VEGF - Fator de crescimento vascular endotelial (do inglês vascular endothelial growth factor)

VS - Velocidade de sedimentação

1. Introdução

O Lupus eritematoso sistémico (LES) é uma patologia autoimune que apresenta repercussões na cavidade oral. Quase um quinto dos doentes apresenta alterações da sua saúde oral, havendo estudos que reportam até 40% de casos (Bellando-Randone et al., 2021) e outros até 80% (Aloyouny et al., 2022). Alguns exemplos de alterações induzidas por LES incluem ulcerações eritematosas da mucosa, gengiva e palato, queilite angular, glossite, mucosite, xerostomia e doença periodontal (Hussain et al., 2021). É importante que o médico dentista esteja informado e atento para a deteção destas manifestações, pois muitas vezes são o primeiro sinal desta patologia. Esta deteção poderá permitir um diagnóstico mais precoce, que está associado a um melhor prognóstico, assim como melhor qualidade de vida (García-Ríos et al., 2022).

Recentemente, muitos estudos destacam o papel do microbioma oral nas patologias autoimunes, incluindo o LES. Pensa-se que esteja envolvido não só no desenvolvimento desta patologia, mas que também participe no envolvimento sistémico (Zorba et al., 2020). A caracterização do microbioma oral pode tornar-se um biomarcador promissor (Bellando-Randone et al., 2021).

A abordagem terapêutica destes doentes tem evoluído nas últimas décadas, com várias novas abordagens em estudo (Skudalski et al., 2022). Alguns estudos com utilização de células estaminais mesenquimatosas e vesículas extracelulares mostram resultados promissores (Huldani et al., 2022; Hussain et al., 2021).

Neste trabalho, pretende-se abordar as manifestações e patologia dentária associadas ao LES. Será discutida a importância do microbioma oral nesta patologia, assim como os desafios inerentes a estes doentes e as inovações terapêuticas com potenciais benefícios num futuro próximo.

2. Desenvolvimento

2.1 LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

O Lupus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica, do foro autoimune. Ocorre devido a um desequilíbrio na homeostase imunológica do organismo com consequente formação de autoanticorpos e células auto-reativas (Jasim et al., 2022). Os mecanismos patológicos envolvidos incluem anomalias na sinalização de células B e T, células T específicas para auto antígenos, vias de sinalização da apoptose com regulação ineficaz, exocitose de *debris* celulares e formação anômala de anticorpos (Yeoh et al., 2018). Há uma auto-reatividade das células B com a produção de imunoglobulinas patogênicas, do tipo G (IgG) (Hussain et al., 2021). Este sistema imunitário alterado promove a destruição de tecidos e células do próprio organismo (resposta imunitária contra antígenos self). As células T também interferem na patogênese do LES. São responsáveis não só pela mediação da diferenciação, proliferação e maturação das células B, como também contribuem para a manutenção da inflamação através da ação de células T regulatórias deficientes (Hussain et al., 2021).

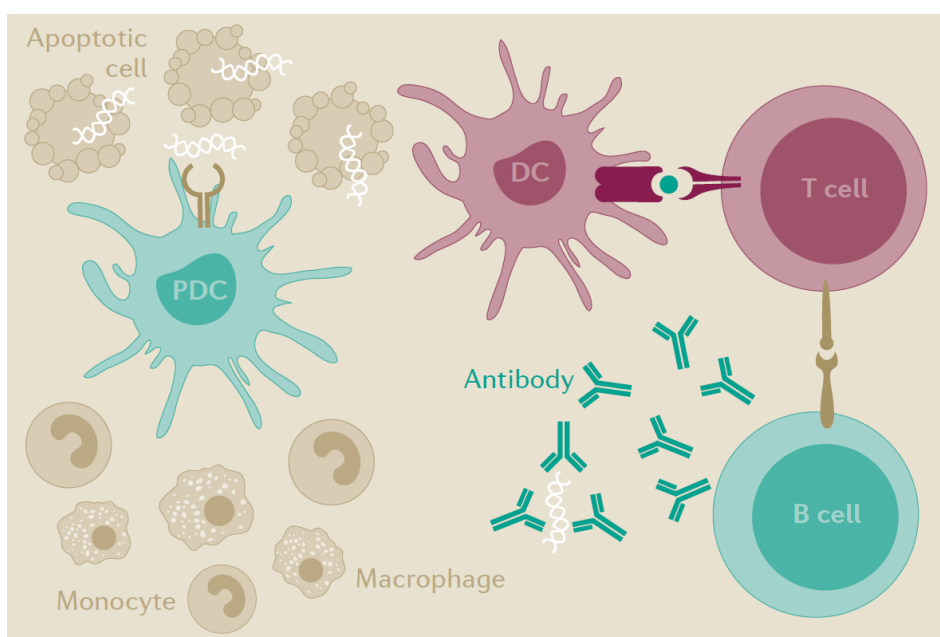


Figura 1 - Mecanismos patológicos do LES.

O LES caracteriza-se por uma reação autoimune, com envolvimento do sistema imunitário inato e do adaptativo. A ativação do sistema imunitário inato pode ser desencadeada pela ativação dos recetores Toll-like nas células dendríticas plasmacitóides (PDC), por ácidos nucleicos libertados por células apoptóticas. Este mecanismo conduz à libertação de citocinas (interferão tipo I), que promovem a apresentação de antígenos pelas células dendríticas (DC), levando à maior ativação das células T. As células B produzem auto-anticorpos por interação excessiva com as células T e por citocinas produzidas pelas células dendríticas, com menor atividade dos mecanismos regulatórios. As manifestações do LES ocorrem pela autoimunidade e excesso de ativação imunológica.

Imagem retirada de (Kaul et al., 2016).

Existem outros fatores etiológicos associados ao LES, incluindo uma interação complexa entre fatores genéticos, hormonais e de exposição ambiental (Yeoh et al., 2018). Relativamente aos fatores genéticos, sabe-se que o sistema interferão I (IFN) está ligado com mais de 50% dos genes relacionados com o LES e tem um papel de destaque na resposta imune inata e adaptativa. No entanto, é o antígeno leucocitário humano (HLA) que apresenta maior relação com o LES, destacando-se o HLA-DRB1 (relacionado com os casos em que ocorre envolvimento renal) e o HLA-DQB1 (Yeoh et al., 2018). Algumas anomalias genéticas e modificações epigenéticas também potenciam a manutenção da cronicidade desta patologia, nomeadamente alterações na metilação do DNA e a presença de alguns microRNAs, entre outras. Nos fatores hormonais, sabe-se que há um risco mais elevado de LES nas doentes em que há utilização de contraceptivos orais e na utilização de terapêutica hormonal de substituição (Yeoh et al., 2018). Esse risco também está aumentado em casos de menarca precoce, ciclos menstruais irregulares e menopausa precoce espontânea ou cirúrgica. Há vários fatores de exposição ambiental que têm sido associados a um maior risco de LES. Hábitos tabágicos e exposição a sílica são alguns exemplos (Yeoh et al., 2018). A sílica aumenta as citocinas inflamatórias, causa *stress* oxidativo e induz a apoptose. Apesar de controverso, suspeita-se que quer a exposição à luz ultravioleta, quer a deficiência de vitamina D, sejam também fatores de risco. A exposição a alguns fármacos como a hidralazina (usada na terapêutica da hipertensão arterial), a D-penicilamina (agente quelante usado na terapêutica da doença de Wilson e da artrite reumatoide), a minociclina (um antibiótico do grupo das tetraciclina usado em patologias como pneumonias, mas atualmente muito usado como tratamento da acne), o lítio (usado na psiquiatria em distúrbios bipolares e depressões maior), entre outros, estão também associados a um maior risco de LES. Têm também sido descritas associações entre o LES e a exposição ao vírus Epstein-Barr e ao Citomegalovírus (Yeoh et al., 2018).

O LES é mais comum no sexo feminino (Thomas et al., 2021; Yeoh et al., 2018) (10:1) (Tanaka, 2023), com uma incidência de cerca de 1 a 10 casos por 100.000 habitantes (Yeoh et al., 2018). Costuma manifestar-se mais frequentemente na segunda, terceira (Tanaka, 2023) e quarta década de vida (Crincoli et al., 2020; Hussain et al., 2021). É uma entidade clínica muito variável com envolvimento sistémico (incluindo manifestações orais) e evolução variada, podendo apresentar períodos de crise e exacerbação, que alternam com períodos de remissão. Nas formas severas, pode ser fatal (García-Ríos et al., 2022; Guo et al., 2023; Jasim et al., 2022; Yeoh et al., 2018). Qualquer órgão pode ser afetado, embora os mais frequentes sejam as articulações, o pulmão, o coração, o sistema nervoso, os vasos sanguíneos e o fígado. O rim é afetado em cerca de 30 a 50% dos casos (Yeoh et al., 2018).

O diagnóstico do LES é baseado nas manifestações clínicas e em critérios de diagnóstico das classificações existentes, sendo a mais recente datada de 2019 da EULAR / ACR (European League Against Rheumatism / American College of Rheumatism) (García-Ríos et al., 2022). Os doentes podem apresentar úlceras orais, exantemas (malar ou discoide), fotossensibilidade, artrite, alterações hematológicas, imunológicas, renais, distúrbios neurológicos, pleurite e pericardite. Apresentam ainda anticorpos anti-nucleares (ANA) positivos (Benli et al., 2020). Na classificação EULAR / ACR, os doentes terão de ter além do ANA positivo outros critérios com peso ponderado para se poder confirmar um diagnóstico. Estes critérios são agrupados em critérios clínicos (constitucionais, hematológicos, neuropsiquiátricos, mucocutâneos, serosos, músculo-esqueléticos e renais) e imunológicos (anticorpos antifosfolipídicos, proteínas do complemento e anticorpos específicos LES, entre outros) (Aringer et al., 2019).

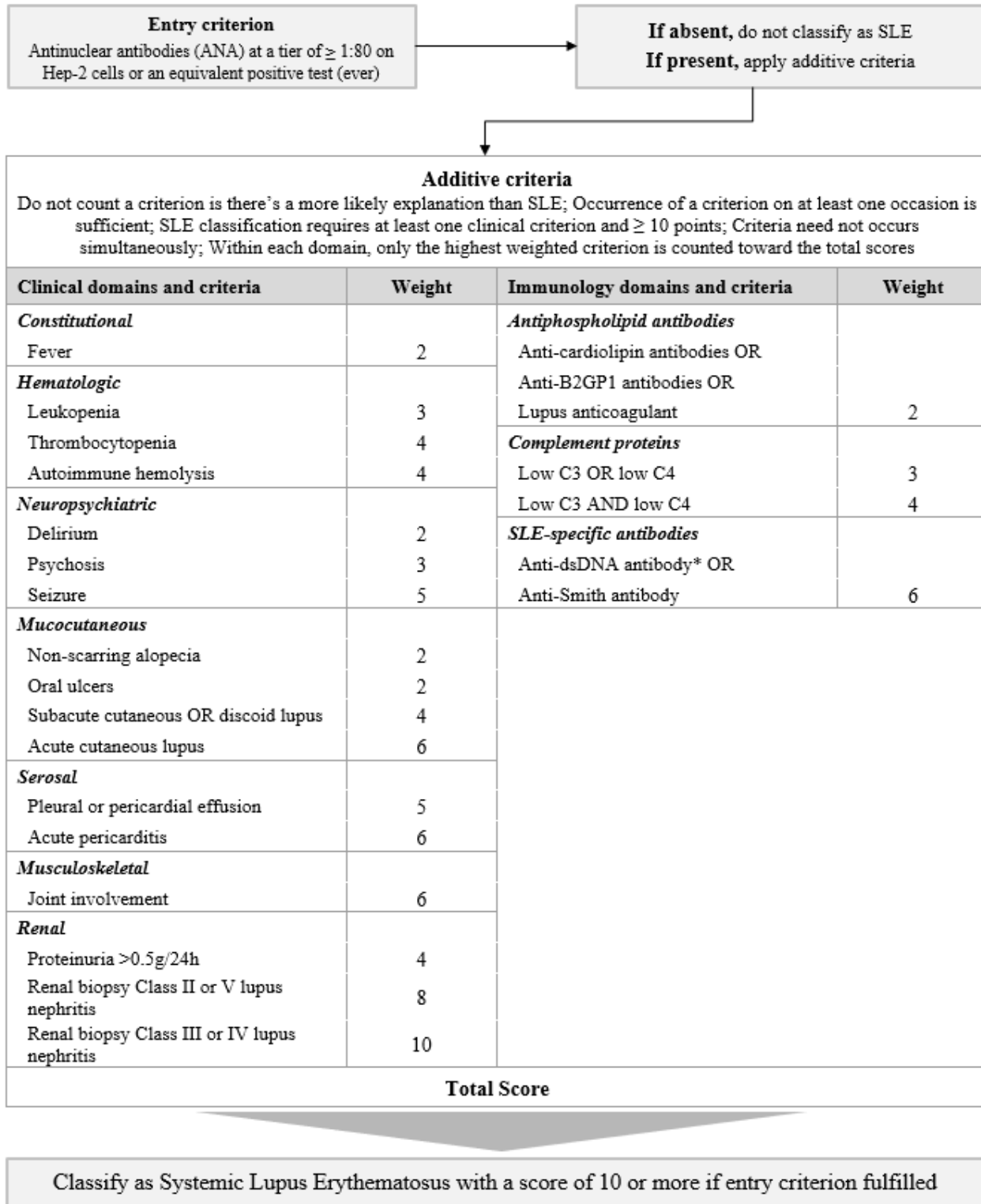


Figura 2 - Critérios de classificação para o LES (EULAR / ACR).
Imagem retirada de (Aringer et al., 2019).

Tem-se assistido a uma melhoria progressiva no prognóstico dos doentes com LES, devido aos avanços que têm ocorrido na abordagem desta patologia (terapêutica imunossupressora, fármacos biológicos, diálise, transplantação). Porém, estes doentes têm uma taxa de mortalidade 2,6 vezes superior à da população geral, sendo as principais causas a doença cardiovascular (Yeoh et al., 2018), a nefrite lúpica (Benli et al., 2020) e com grande destaque, as infeções (Tanaka, 2023).

2.2. MANIFESTAÇÕES ORAIS DO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E SUA GESTÃO

As manifestações orais mais frequentemente encontradas nos doentes com LES são as úlceras orais, hipossalivação e xerostomia, artrite (com compromisso da ATM), exantema malar, glossite e queilite, entre outras. As úlceras orais destacam-se pela sua elevada prevalência, sendo por isso um dos critérios de diagnóstico e de classificação do LES. Vários autores sensibilizam para a necessidade de haver uma deteção precoce destas manifestações orais, principalmente das úlceras. Um diagnóstico mais célere assim como um início de tratamento mais precoce estão associados a uma menor atividade da doença, assim como a um melhor prognóstico (García-Ríos et al., 2022).

Apesar das lesões orais serem frequentemente um dos primeiros sinais do LES, são subdiagnosticadas, em parte porque metade dos casos são assintomáticos (Petruzzi et al., 2023). Assim, a doença é muitas vezes apenas diagnosticada quando ocorrem lesões cutâneas ou renais (Petruzzi et al., 2023).

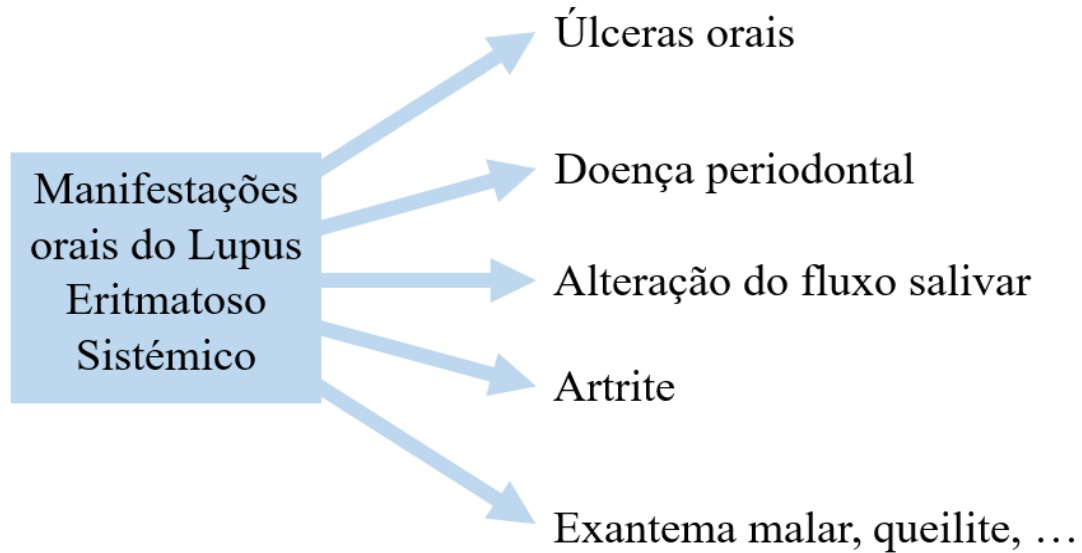


Figura 3 - Manifestações orais do LES.
Imagem retirada de (Kaul et al., 2016).

A idade em que é realizado o diagnóstico de LES pode influenciar o curso e prognóstico da doença. Embora um diagnóstico precoce possa favorecer um início de tratamento mais expedito, existem outros fatores com repercussão nas manifestações de doença (por exemplo, fatores hormonais). Os doentes com LES diagnosticado antes dos 18 anos (LES juvenil) correspondem a cerca de 15 a 20% dos doentes. Estes costumam ter um curso mais agressivo da doença e uma maior prevalência de úlceras orais e de exantema malar, quando comparados com os doentes com diagnóstico da doença na idade adulta (18 a 50 anos de idade). Por sua vez, a hipossialia, a xerostomia e o compromisso da ATM são manifestações com maior prevalência nos doentes com o diagnóstico feito na idade adulta (García-Ríos et al., 2022; Fonseca et al., 2018).

2.2.1 DOENÇA PERIODONTAL

A doença periodontal é uma entidade infecciosa e inflamatória crónica, em que o biofilme contribui para a destruição da gengiva, assim como do ligamento periodontal e do osso. Pode levar à perda dentária (Bolstad et al., 2021; Gualtierotti et al., 2018). É uma das patologias inflamatórias mais frequente (Maybodi et al., 2022). Há estudos que referem

que a doença periodontal grave atinge cerca de 11% da população mundial (Bolstad et al., 2021). Além da sua ação de destruição dos tecidos orais, tem também uma associação com várias patologias sistêmicas como a doença cardiovascular, a osteoporose e a diabetes mellitus tipo 2 (Bolstad et al., 2021), neoplasias gastro intestinais, a artrite reumatoide e o LES (Maybodi et al., 2022).

Como quer a periodontite quer o LES são caracterizados pela presença de um estado inflamatório (por vezes sistémico), alguns estudos sugerem que existe uma influência recíproca (Bolstad et al., 2021; Maybodi et al., 2022). Existem algumas semelhanças nos aspetos patológicos imunitários que interferem no desenvolvimento e progressão de ambas as patologias (Maybodi et al., 2022). Apesar de esta associação não ser clara, suspeita-se que se possa dever à desregulação do sistema imunitário inato, com aumento dos níveis séricos dos anticorpos anti-beta-2-glicoproteína e anticardiolipina, associado a maior expressão do recetor Fc IgG (Maybodi et al., 2022), e intervenção das células fagocíticas e citocinas pro-inflamatórias, como a interleucina 1 (IL-1) e IL-8, com consequente destruição tecidular (Maybodi et al., 2022; Sete et al., 2016). Foi descrita uma associação entre a diminuição da atividade do LES e uma melhoria da doença periodontal (Hussain et al., 2021). Há referência à melhoria significativa dos parâmetros de atividade clínica do LES nos doentes submetidos ao tratamento não cirúrgico da doença periodontal (Maybodi et al., 2022). O tratamento da doença periodontal também foi associado a uma melhoria da resposta terapêutica aos fármacos imunossupressores por parte dos doentes com LES (Hussain et al., 2021). Assim, o controlo da doença periodontal pode vir a ser uma forma simples e economicamente viável de ajudar na terapêutica e controlo da progressão do LES, sempre em associação com outras terapêuticas médicas específicas (Maybodi et al., 2022).

Vários estudos sugerem um maior risco de periodontite nos doentes com LES (Benli et al., 2020; Bolstad et al., 2021; Gualtierotti et al., 2018; Hussain et al., 2021; Rutter-Locher et al., 2017; Sete et al., 2016) com um aumento de incidência estatisticamente significativo (Maybodi et al., 2022) de até 70% dos casos (Gualtierotti et al., 2018). Alguns estudos referem que o risco de periodontite parece ser ainda maior nos doentes com LES que se encontram no grupo etário dos 20 aos 30 anos de idade, algo que é pouco frequente na população geral (Bolstad et al., 2021). A taxa de ocorrência de periodontite nos doentes com LES tem valores semelhantes aos encontrados na população com diabetes mellitus

tipo 2 (ou seja, quase o dobro da taxa da população geral) (Bolstad et al., 2021). No entanto, ainda não existe um consenso em relação a esta associação nem à abordagem que deva ser utilizada no tratamento e gestão crónica destes doentes (Benli et al., 2020; Hussain et al., 2021).

A inflamação crónica advém da interação de fatores infecciosos, ambientais, genéticos e do sistema imunitário do doente. Nestes doentes, a profundidade de sondagem está diretamente relacionada com a duração do LES, com a dose total cumulativa de prednisolona e com os níveis de proteína C reativa (PCR) (Gualtierotti et al., 2018).

Existe ainda possibilidade de ocorrerem efeitos adversos da terapêutica com corticoides na doença periodontal. Como os corticoides constituem um grupo de fármacos imunossupressores habitualmente prescrito aos doentes com LES, esta utilização pode representar uma possível causa para o aumento de incidência da doença periodontal nestes doentes (Bolstad et al., 2021). Os fármacos imunossupressores usados na terapêutica destes doentes podem inibir a função imunitária e influenciar o crescimento de agentes patogénicos periodontais (García-Ríos et al., 2022). A terapêutica imunossupressora e anticoagulante a que muitos destes doentes são sujeitos, tornam assim a sua abordagem mais complexa (Benli et al., 2020).

Apesar da escassez de estudos acerca do tratamento da doença periodontal e a repercussão que tal possa ter na evolução do LES, há já vários registos de uma melhoria não só dos parâmetros clínicos desta doença, mas também de marcadores séricos como a PCR e a velocidade de sedimentação (VS) nos doentes em que é feita intervenção (Maybodi et al., 2022). A associação do tratamento da doença periodontal no protocolo terapêutico a adotar nos doentes com LES traria provavelmente vantagens para um melhor controlo desta patologia (Maybodi et al., 2022).

Porém, ainda não há um consenso em relação a esta associação nem à abordagem que deva ser adotada no tratamento destes doentes (Benli et al., 2020; Hussain et al., 2021).

2.2.2 DISTÚRBIOS DA ARTICULAÇÃO TEMPOROMANDIBULAR

A disfunção da articulação temporomandibular (ATM) envolve os músculos mastigatórios e responsáveis pela articulação e está associada a vários fatores sistêmicos, como o *stress*, a idade, o género, entre outros (Crincoli et al., 2020).

Está descrita a associação entre o LES e a disfunção da ATM. Alguns estudos referem uma incidência de 20% até dois terços dos doentes (enquanto na população geral, estima-se que seja cerca de um terço). Quando esta associação ocorre, é mais frequente nos primeiros anos da doença, com queixas do tipo dor, crepitação e diminuição da amplitude de abertura de boca (Benli et al., 2020). Pensa-se que quer o quadro psicológico destes doentes (que pode incluir níveis mais elevados de *stress*, ansiedade, depressão), quer a corticoterapia utilizada de forma prolongada possam ser um fator de risco para a disfunção da ATM e influenciar as alterações condilares como erosão, quistos subcorticais, diminuição gradual do espaço articular e esclerose (Benli et al., 2020; Crincoli et al., 2020).

Nestes doentes, ocorre uma diminuição da força e atrofia muscular, que pode ser uma consequência do LES ou da corticoterapia que é instituída. Foi descrita uma maior limitação nos movimentos articulares, com uma alteração na protrusão e nos movimentos de lateralidade, com consequente dor orofacial e compromisso da função mastigatória (Crincoli et al., 2020).

O bruxismo também tem algum protagonismo nestes doentes, devidas às manifestações neuro psiquiátricas do LES como a ansiedade e outros distúrbios relacionados com o *stress* (Benli et al., 2020).

2.2.3 ÚLCERAS ORAIS

As manifestações orais do LES apresentam-se de várias formas, sendo uma delas, as lesões do tipo úlceras aftosas. Estudos que avaliaram doentes em populações europeias reportam que mais de 30% dos doentes com LES têm úlceras orais (Petruzzi et al., 2023),

embora outros estudos sugiram que as úlceras podem ocorrer em até 50% dos casos de LES (Gualtierotti et al., 2018).

De facto, a presença de úlceras orais representa um dos critérios de diagnóstico do LES presentes nas tabelas EULAR / ACR (Teles et al., 2020). Localizam-se com mais frequência no palato, gengiva e, por vezes, lábio inferior (Manfredini et al., 2021). A sua apresentação costuma ser do tipo lesão ou lesões aftosas, com cobertura esbranquiçada / amarelada e frequentemente com uma orla / bordo avermelhado (Gualtierotti et al., 2018; Manfredini et al., 2021).

O diagnóstico de algumas destas lesões pode ser complexo, pois podem coexistir em inúmeras patologias com etiologias e prognósticos muito variados, como por exemplo, a COVID-19, o líquen plano e a sífilis. É, portanto, essencial fazer um diagnóstico diferencial com estas entidades (García-Ríos et al., 2022).

A avaliação conjunta por especialistas em Dermatologia e Medicina Dentária permite fazer um diagnóstico mais preciso e precoce. A técnica de mucoscopia pode auxiliar no diagnóstico diferencial deste tipo de lesões (Manfredini et al., 2021).

Alguns estudos indicam uma possível associação entre as úlceras orais e a expressão de CD34 (antígeno presente nas células imunitárias e precursores hematopoiéticos) e que este possa afetar o sistema imunitário com consequente desenvolvimento de úlceras orais. Outra referência sugere uma associação das úlceras orais com uma desregulação da via do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) que é responsável pela regulação angiogénica. Por outro lado, os doentes em que foram identificados anticorpos antifosfolipídicos foram associados a uma menor prevalência das úlceras (García-Ríos et al., 2022).

Relativamente aos meios complementares de diagnóstico, nos testes de imunofluorescência direta nas úlceras orais, são detetadas imunoglobulinas G (IgG) ou IgM e componente C3 do complemento depositados na membrana basal. Várias células imunitárias podem estar presentes, destacando-se os linfócitos CD4+ (Gualtierotti et al., 2018).

A terapêutica das úlceras aftosas pode ser local e / ou sistêmica. A abordagem local consiste em colutórios, géis e pomadas com anti-inflamatórios esteroides e não esteroides (exemplo: pasta com 0.1% de triancinolona). Não é habitual injetar o corticoide diretamente na lesão devido à dor que este procedimento causa. O doente deve ser aconselhado a cessar hábitos tabágicos, se estes existirem. Deve ser administrada vitamina D nos casos em que haja uma diminuição dos níveis séricos desta vitamina (Manfredini et al., 2021). Nos casos mais severos e refratários, podem ser utilizados corticoides tópicos mais potentes como a betametasona, em associação com terapêutica sistêmica. Esta é feita através da combinação de imunomoduladores com corticoides e DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) como a azatioprina, ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetil, belimumab e até alguns fármacos off-label como o rituximab (Gualtierotti et al., 2018; Manfredini et al., 2021).

2.2.4 XEROSTOMIA

A xerostomia consiste na sensação subjetiva transmitida por indivíduos que referem boca seca (Benli et al., 2020; Gualtierotti et al., 2018). A hipossalialia consiste numa redução objetiva do fluxo salivar. Esta pode ser demonstrada através da sialometria ou da cintigrafia das glândulas salivares (Gualtierotti et al., 2018).

A xerostomia é uma queixa muito frequente no doente com LES. Estudos europeus sugerem que mais de 50% dos doentes com LES terão queixas de secura da mucosa oral (Petruzzi et al., 2023). Apesar de grande prevalência, existe pouca informação a correlacionar esta queixa com o envolvimento das glândulas salivares. Enquanto alguns estudos mostram que todos ou quase todos os doentes vão referir a queixa de xerostomia, não há consenso em relação à redução do fluxo salivar. Alguns estudos referem que apenas cerca de 13% dos doentes apresentam uma redução significativa da produção salivar (menor que 0.1 ml/min de fluxo salivar não estimulado), enquanto outros sugerem valores de cerca de 80% de doentes com redução do fluxo salivar. Pensa-se que estas possam ser afetadas diretamente pelo processo inflamatório associado a esta patologia ou então devido à Síndrome de Sjögren secundária, que ocorre em cerca de 14 a 18% dos doentes com LES. Vários estudos sugerem que a xerostomia do LES e da Síndrome de

Sjögren têm diferentes características histomorfológicas. Enquanto a Síndrome de Sjögren primária apresenta uma sialadenite linfocítica focal na glândula salivar, este parâmetro não é observado nos casos dos doentes com LES (ou seja, com Síndrome de Sjögren secundário). Isto sugere que nestes doentes a xerostomia ocorra devido a uma ação lesiva direta do LES nas glândulas salivares (Benli et al., 2020).

Foi também descrito por alguns estudos que durante as fases agudas da doença, quer o fluxo salivar, quer o pH da saliva se encontram diminuídos quando comparados com os valores obtidos nas fases de remissão da doença (Benli et al., 2020).

2.3 OS IMPLANTES DENTÁRIOS NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

As opções de tratamento do LES incluem invariavelmente a utilização de fármacos imunossupressores. Estes podem causar diversos efeitos secundários sistémicos (Strietzel et al., 2019). A nível oral destacam-se as infeções da mucosa oral por *Candida*. A manifestação destas infeções varia consoante a suscetibilidade individual do doente, da dose e do tempo de duração do fármaco imunossupressor. Estas infeções, a limitação da abertura de boca e a hipossialia consequente ao Síndrome de Sjögren secundário, são comorbilidades que podem contribuir para uma má experiência em relação ao uso de próteses dentárias muco suportadas parciais ou totais. O uso de próteses mal-adaptadas pode causar trauma da mucosa com consequente formação de lesões vesiculosas ou ulcerativas. Assim, a utilização de próteses implanto-suportadas será uma alternativa que garantirá ao doente menor probabilidade de trauma e, consequentemente, maior conforto e qualidade de vida (Strietzel et al., 2019).

A colocação de implantes parece melhorar a qualidade de vida de muitos doentes edêntulos. A taxa de sucesso dos implantes na população geral é muito elevada (Strietzel et al., 2019), com valores de sobrevivência do implante até 95% aos 10 anos (Esimekara et al., 2022).

A esperança média de vida tem aumentado nas últimas décadas, com consequente existência de uma população cada vez mais envelhecida e com mais comorbilidades. Doenças crónicas como a doença cardíaca, as patologias oncológicas e a diabetes são cada

vez mais frequentes (Esimekara et al., 2022). Há relativamente poucas contraindicações absolutas para a colocação de implantes. Porém, várias situações que comprometem o estado geral do doente são consideradas como fatores de risco para o prognóstico da sua colocação (Esimekara et al., 2022; Strietzel et al., 2019). Apesar de existir alguma evidência da importância destes fatores de risco, faltam dados e estudos para esclarecerem quais as patologias que devam ser consideradas como contraindicações absolutas para a colocação de implantes dentários (Esimekara et al., 2022). Como tal, há a necessidade de previamente ser aferido o risco individual para cada doente.

Dentro destas comorbilidades, com suspeita de maior risco, encontram-se as doenças autoimunes, incluindo o LES. Os indivíduos com LES apresentam maior risco de desenvolver doenças da mucosa oral, cáries e doença periodontal, assim como possível alteração da qualidade óssea devido à terapêutica que possa ser instituída. Adicionalmente, o sistema imunitário interfere no processo de osteointegração; ajuda a regular o equilíbrio da resposta inflamatória do doente, ou seja, a controlar a reação de corpo estranho provocado pelo implante (Esimekara et al., 2022).

Contudo, alguns estudos indicam que os implantes são opções seguras para doentes com patologias autoimunes, incluindo o LES, com taxas de sucesso muito elevadas (Esimekara et al., 2022; Strietzel et al., 2019). Estes resultados parecem contrariar o que alguns estudos prévios sugeriam, com falência terapêutica ou perda precoce de implante. No passado, os implantes chegaram mesmo a ser considerados uma contraindicação nestes doentes. Atualmente, são considerados uma boa opção, sendo, porém, sempre necessário sensibilizar os doentes para a necessidade de manutenção de uma correta higiene oral.

2.4 A SAÚDE ORAL DOS DOENTES COM LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E A QUALIDADE DE VIDA

Toda a clínica associada ao LES interfere com a qualidade de vida dos doentes. As consequências na saúde oral não são exceção. Um relatório da OMS indica que as doenças reumáticas e músculo-esqueléticas são a segunda causa mais frequente de incapacidade a nível mundial (Aloyouny et al., 2022). A saúde oral representa uma parte da qualidade geral de saúde do doente. Como estas patologias interferem em vários aspetos do sistema

mastigatório, apresentam um impacto significativo na saúde oral e na qualidade de vida dos doentes (Aloyouny et al., 2022). Estes distúrbios locais podem interferir na função da fala, da mastigação, da perceção do sabor, do aspeto físico e afetar a autoestima do doente.

Vários estudos referem que mais de 80% dos doentes com LES referem afeções ocasionais na qualidade da sua saúde oral (Aloyouny et al., 2022). As causas mais referidas pelos doentes são patologias orais ou da ATM, nas quais se incluem as cáries dentárias, a doença periodontal, úlceras orais e xerostomia. Dentro das doenças reumáticas autoimunes, o LES (juntamente com a Artrite Reumatoide), é a patologia que apresenta mais queixas relacionadas com a saúde oral (Aloyouny et al., 2022).

Das manifestações relatadas, a xerostomia e as úlceras orais são as manifestações orais que mais interferem e afetam negativamente a qualidade de vida destes doentes. Outras situações, como a ausência de peças dentárias ou a utilização de próteses dentárias são parâmetros importantes na avaliação da saúde oral e que também afetam a qualidade de vida (Schmalz et al., 2020). Os doentes com LES apresentam uma maior perda dentária do que a população saudável, o que implica uma menor qualidade de vida (Hussain et al., 2021).

A presença de cárie dentária é outro fator que deve ser avaliado nestes doentes. Esta patologia é em parte agravada não só pelo pH salivar, mas também devido à hipossalivação. Há referência a uma elevada presença de bactérias cariogénicas como o *Streptococcus sobrinus* e o *Streptococcus mutans* em amostras da placa supragengival de doentes com LES. Estudos referem que nos doentes com LES ativo a presença de cárie é muito elevada. Há referência a prevalências de 87,6% (Aurlene et al., 2020) e até de 100% (Benli et al., 2020) dos doentes, enquanto que no LES inativo este valor foi de 85% (Benli et al., 2020; Hussain et al., 2021). Curiosamente, há também referência à relação inversa. Ou seja, doentes com cárie dentária têm maior risco de LES (Perng et al., 2022), sendo que esta relação é dose dependente (quanto mais cáries, maior o risco) (Perng et al., 2022).

Na idade pediátrica, é importante considerar ainda a existência de cáries dentárias associadas ao LES. Devido ao facto de muitos destes doentes apresentarem limitações a uma adequada amplitude de abertura de boca (artrite, osteoartrite da ATM), o tratamento deste tipo de lesões é habitualmente complexo neste grupo etário. Uma opção terapêutica poderá ser a utilização do método chave de silicone. Este método traduz-se numa

restauração direta de compósito que restaura a forma anatômica do dente usando uma impressão de silicone. É um método rápido e fiável de restauração, sendo particularmente importante nos casos de crianças com as limitações previamente referidas (Skakodub et al., 2022).

Estes doentes apresentam também repercussões na sua saúde mental, com frequente disfunção psicossocial. Isto deve-se não só à carga psicológica associada às manifestações da doença (incluindo as orais), mas também devido à dor, ansiedade e depressão que acompanham frequentemente a sintomatologia desta doença (García-Ríos et al., 2022; Schmalz et al., 2020).

Os aspetos já relatados vão também influenciar o comportamento do doente durante a presença no gabinete do Médico Dentista. É importante que as manifestações clínicas de doença oral assim como as disfunções psicossociais consequentes à doença sejam reconhecidas e identificadas, de forma a promover um tratamento multidisciplinar (articulação com diferentes profissionais) (Aloyouny et al., 2022; García-Ríos et al., 2022).

2.5 O MICROBIOMA ORAL NO LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Todos os microrganismos que colonizam o corpo humano (bactérias, fungos, arqueias, vírus e protozoários) constituem a microbiota comensal humana. Apesar do intestino ser o órgão com maior inóculo bacteriano (fisiológico), estes microrganismos encontram-se ainda em várias áreas do corpo, como a pele e o sistema reprodutor (Guo et al., 2023). Em relação à microbiota oral, esta também inclui bactérias, fungos, arqueias, vírus e protozoários. O componente bacteriano é o mais estudado (Graves et al., 2018; Guo et al., 2023), sendo composto por mais de 700 tipos de espécies bacterianas (Guo et al., 2023). Todos os tecidos orais apresentam colonização bacteriana. As mais frequentes são *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, e *Streptococcus peroris*. As bactérias relacionadas com a saúde periodontal incluem *Streptococcus*, *Granulicatella*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Rothia*, *Actinomyces*, *Prevotella* e *Capnocytophaga*. O *Streptococcus* e o *Actinomyces* são os primeiros agentes colonizadores do biofilme. Estas

bactérias colonizadoras pioneiras vão facilitar a formação de um biofilme muito mais complexo e variado (Graves et al., 2018).

Nos doentes com incidência de doença periodontal, existem alterações do microbioma associadas à etiologia e mecanismos fisiopatológicos. Pensa-se que um dos mecanismos etiológicos da doença periodontal resulte de infeções oportunistas. Apesar de não serem conhecidos os mecanismos específicos que alteram o equilíbrio das bactérias e que conduzam à doença periodontal, sabe-se que restaurações debordantes assim como algumas patologias sistémicas como a diabetes e as doenças autoimunes são fatores predisponentes para esta patologia (Graves et al., 2018).

Na doença periodontal ocorre uma mudança na composição e organização do microbioma. Uma das maiores mudanças neste equilíbrio é quantitativa. Ocorre um aumento na biomassa bacteriana subgingival. A competição entre espécies dominantes presentes no ambiente local promove também alterações qualitativas, com um aumento das bactérias patogénicas (Graves et al., 2018).

Os mecanismos inflamatórios locais podem ser induzidos pela interação do microbioma (bacteriano, mas não só) com células e tecidos linfóides. A presença de determinadas estirpes bacterianas, reconhecidas como patogénicas pelo sistema imunitário, induz um estado pro-inflamatório local.

Este estado inflamatório facilita a migração das células dendríticas para os gânglios linfáticos e para o epitélio gengival. Estudos em modelos experimentais que mimetizam os mecanismos presentes na doença periodontal mostraram que a perda de células dendríticas ou uma diminuição na sua função aumenta a inflamação periodontal, a expressão do ativador do recetor do fator nuclear kappa-B (RANKL) e a perda óssea (Graves et al., 2018).

A doença periodontal, em contraste com a maioria das doenças infecciosas, desenvolve-se a partir de bactérias que já se encontram presentes no local, ou seja, não são introduzidos agentes externos. Os agentes patogénicos que são considerados causadores de doença periodontal são frequentemente detetadas em bocas de indivíduos assintomáticos ou sem doença (Graves et al., 2018). A composição da microbiota pode ser influenciada por fatores locais, mas também por fatores sistémicos. Pensa-se que as

doenças inflamatórias possam aumentar a inflamação local o que por sua vez irá alterar a expressão de mediadores inflamatórios, aumentando o recrutamento de leucócitos para o periodonto (Graves et al., 2018). Outra hipótese, apesar de já ter sido considerada desatualizada, tem vindo recentemente a ganhar novamente apoio. Defende que é o aumento da biomassa de agentes microbianos e não a mudança da composição que causa a doença periodontal (Graves et al., 2018).

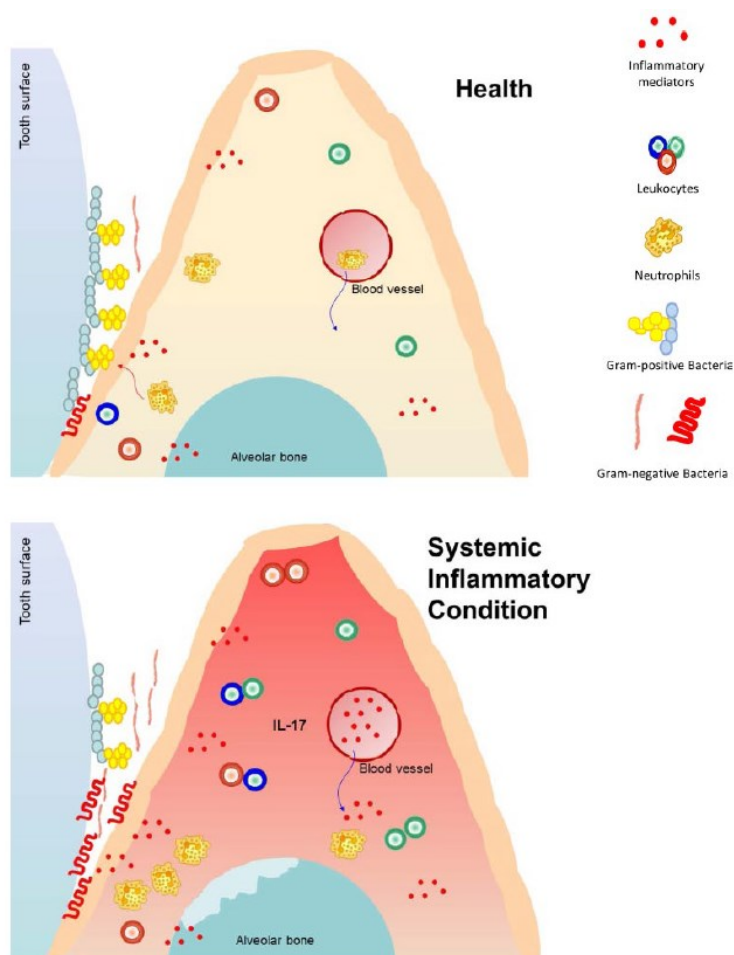


Figura 4 - Impacto do estado geral de saúde no periodonto e microbiota. O periodonto saudável apresenta uma morfologia e análise histopatológica sem células inflamatórias. Há um predomínio local de espécies aeróbicas Gram positivas. Nos indivíduos com doença inflamatória sistêmica, há aumento da inflamação periodontal. Ocorre migração de células inflamatórias, mas mesmo com maior presença de células imunitárias ocorre colonização por bactérias anaeróbicas e Gram negativas. Este shift nas bactérias pode promover um aumento na inflamação. Imagem retirada de (Graves et al., 2018).

Conforme já foi referido, o LES é uma doença autoimune caracterizada por inflamação crónica, com lesões sistémicas dos tecidos em múltiplos órgãos (rins, pulmões, articulações, coração, cérebro, pele, entre outros) (Graves et al., 2018; Teles et al., 2020), cuja etiologia, apesar de ainda não completamente esclarecida, apresenta relação com fatores genéticos e ambientais. Caracteriza-se por uma abundância de células T CD4+ auto-reativas, uma alteração no equilíbrio das citocinas pró-inflamatórias / anti-inflamatórias, um excesso de produção de anticorpos contra antígenos self e de deposição de complexos imunes (Teles et al., 2020).

Os doentes com LES apresentam maior risco para o desenvolvimento de doença periodontal, mas também maior probabilidade da doença periodontal apresentar maior gravidade clínica (Teles et al., 2020). Existem poucos estudos que relacionem o LES, a doença periodontal e o microbioma oral (Teles et al., 2020), porém, pensa-se que este aumento de risco de doença periodontal esteja relacionado com alterações nas vias inflamatórias locais e sistémicas. Tal é demonstrado pelo aumento do nível de citocinas pro-inflamatórias (IL-6, IL-17, e IL-33) na saliva dos doentes com LES (Graves et al., 2018).

Pensa-se que a microbiota oral possa ser responsável por induzir o início e promover a progressão do LES (Konig, 2020). Os doentes com LES, quando comparados com grupo controlo saudável, apresentam uma maior carga bacteriana, uma menor diversidade da composição bacteriana, e uma maior quantidade de bactérias anaeróbias (Graves et al., 2018; Guo et al., 2023; Teles et al., 2020). Apesar de esta menor diversidade microbiana, há presença de agentes mais patogénicos. Encontra-se maior quantidade de *Lactobacilli* e *Candida albicans* na cavidade oral dos doentes com LES que no grupo controlo. As bactérias associadas à doença periodontal como *Prevotella oulorum*, *Prevotella nigrescens*, *Prevotella oris*, *Selenomonas noxia*, *Leptotrichia* e *Lachnospiraceae*, são mais prevalentes nestes doentes, mesmo em locais da cavidade oral não atingidas pela doença. Por sua vez, bactérias que são frequentemente associadas à saúde periodontal (bactérias simbióticas que promovem homeostasia local), encontram-se reduzidas (ex: *Capnocytophaga*, *Rothia*, *Haemophilus parainfluenzae*, e *Streptococcus*) nos doentes com LES (Graves et al., 2018; Teles et al., 2020). As anaeróbias *Prevotella*, *Selenomonas*, e *Treponema* foram encontradas em proporções significativas em doentes com LES, independentemente do estado de saúde periodontal (Teles et al., 2020). É de salientar que

após tratamento e em fases de remissão da doença, a diversidade bacteriana aumenta (Guo et al., 2023).

Vários estudos sugerem que a presença de bactérias patogénicas está relacionada com o grau de inflamação sistémica, que pode ser medido através do valor de PCR sérico, e que um agravamento da doença periodontal está também relacionado com um agravamento da inflamação sistémica (Graves et al., 2018). Consequentemente, o tratamento da doença periodontal melhora a resposta à terapêutica nos doentes com LES, com uma redução da atividade inflamatória. Pensa-se que nos doentes com LES, o aumento da inflamação possa ser uma fonte de nutrientes (devido aos produtos de degradação tecidual) que promovem o crescimento de bactérias anaeróbias. As alterações da microbiota podem amplificar a inflamação local assim como causar lesão do tecido periodontal. Todas estas informações demonstram que há uma interação entre a microbiota e o LES. Sugerem que uma redução da inflamação irá promover um perfil microbiano oral menos patogénico (Graves et al., 2018).

Estas alterações da microbiota oral estão relacionadas com o aumento da inflamação local. Tal é demonstrado pelo aumento das citocinas salivares IL-6 e IL-17 nos doentes com doença periodontal e LES quando comparados com o controlo de doença periodontal sem LES (Teles et al., 2020). É de salientar que se tem demonstrado que a IL-17 está relacionada quer com o desenvolvimento de doença periodontal quer com o desenvolvimento de LES.

Guo et al., 2023, com base na hipótese de que a disbiose da microbiota oral está envolvida no desenvolvimento e progressão do LES, desenvolveram um programa de classificação do microbioma, de forma a poder eventualmente vir a ser usado como marcador não invasivo para o diagnóstico do LES.

Considerando a disparidade de resultados, devem ser realizados mais estudos que corroborem estas interações já descritas (Graves et al., 2018; Teles et al., 2020), estando atualmente vários ensaios a decorrer como objetivo de se encontrar novas possibilidades de intervenção terapêutica.

2.6 MARCADORES INFLAMATÓRIOS NA SALIVA E URINA

Os marcadores inflamatórios detetados em amostras de saliva e urina refletem a atividade da doença em doentes com LES (Ruacho et al., 2022). Habitualmente, utiliza-se amostras de sangue e métodos invasivos para determinação destes biomarcadores. Em termos práticos, é desejável o desenvolvimento de testes alternativos não invasivos, como testes à saliva e urina. Sabe-se que nos doentes com LES, há um aumento de alguns biomarcadores na saliva, no soro e na urina. Marcadores inflamatórios como o fator estimulador de colónias 1, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), proteína 10 induzida pelo IFN-gama e a proteína quimiotática de monócitos-1 são detetados com valores elevados nos doentes com LES em todas estas amostras biológicas (Ruacho et al., 2022).

A confirmar-se uma correlação positiva entre a deteção destes biomarcadores e a atividade da doença e, se esta associação também for possível ser detetada em meios obtidos por colheita não invasiva (saliva), no futuro, a prática clínica deve ser orientada para a pesquisa nestes fluídos alternativos (Ruacho et al., 2022).

2.7 TERAPÊUTICA DO LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

O diagnóstico do LES é feito a partir dos critérios de classificação EULAR / ACR. Após a confirmação do diagnóstico, a estratégia terapêutica a adotar vai ser determinada por vários fatores. É necessário considerar o grau de atividade da doença, a classificação (tipo de doença), a existência ou não de complicações, entre outros. O objetivo da terapêutica, seguindo uma iniciativa internacional (Yeoh et al., 2018), é a remissão de sintomas sistémicos e de manifestações associadas a lesões dos órgãos afetados (Tanaka, 2023; Yeoh et al., 2018). O tratamento do LES deve ser orientado de forma a atingir um estado de doença de baixa atividade seguido de remissão. O objetivo final é que se consiga manter o doente em remissão sem que seja necessário estar submetido a esquema terapêutico (Yeoh et al., 2018).

Existe atualmente alguma controvérsia em relação à definição de remissão no LES. Uma entidade internacional denominada DORIS (Definitions of Remission in SLE) publicou um conjunto de princípios para ajudar nesta definição (Yeoh et al., 2018).

Box 1 The 2021 DORIS definition of remission in SLE

- ▶ Clinical SLEDAI=0.
- ▶ Physician Global Assessment <0.5 (0–3).
 - Irrespective of serology.
 - The patient may be on antimalarials, low-dose glucocorticoids (prednisolone ≤ 5 mg/day), and/or stable immunosuppressives including biologics.

Figura 5 - Critérios DORIS: definição de remissão do LES.
Imagem retirada de (Vollenhoven et al., 2021).

A existência de uma maior uniformização de critérios permite maior facilidade nas investigações. Nesta definição de remissão, a ausência de doença traduz-se pela ausência de atividade clínica e ausência de parâmetros laboratoriais relacionados com lesões de órgãos. São ignorados os anticorpos séricos do complemento assim como os anticorpos anti-dsDNA (Yeoh et al., 2018). É ainda necessário ser feito referência ao facto do doente estar ou não medicado quando é feita a definição de remissão (Yeoh et al., 2018).

Os índices utilizados na classificação do LES são o índice BILAG (The British Isles Lupus Assessment Group) e o SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index). Devem ser utilizados de forma complementar (Yeoh et al., 2018). Isto porque enquanto o SLEDAI avalia a atividade da doença, o BILAG é usado para classificar o LES de acordo com a terapêutica que está a ser instituída (Tanaka, 2023).

Na escolha da terapêutica, deve ser tido em conta os órgãos e sistemas envolvidos, assim como o grau de gravidade com que são atingidos (Yeoh et al., 2018). Habitualmente são usados fármacos de aplicação tópica para patologia cutânea, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) para a doença músculo-esquelética, fármacos imunossupressores

(ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, MMF) e fármacos biológicos (belimumab, ritoximab, entre outros) (Benli et al., 2020; Yeoh et al., 2018).

Os fármacos antimaláricos como a hidroxicloroquina têm sido a primeira linha de opção terapêutica em muitos doentes com LES. Este fármaco mostrou ter propriedades imunomoduladoras eficazes no tratamento dos picos artríticos e cutâneos, melhoram os sintomas sicca, controlam doença com atividade ligeira e, melhoram o perfil cardiovascular do doente pois reduzem o colesterol, reduzem o risco de diabetes, reduzem o risco de formação de placa carotídea e têm ainda propriedades anti-trombóticas. Têm ainda a vantagem de poderem ser usados durante a gravidez e durante o período de aleitamento (Yeoh et al., 2018). Atuam através do bloqueio da sinalização dos recetores toll-like 7 e 9 nas células dendríticas plasmacitoides (Benli et al., 2020). Como efeitos secundários, destaca-se a cardiotoxicidade, que apesar de rara é muito grave, e ainda a toxicidade retiniana (Yeoh et al., 2018).

Nos casos em que há doença ativa ou envolvimento grave de órgãos, é necessário recorrer a corticoides sistémicos e outros agentes imunossupressores (Tanaka, 2023; Yeoh et al., 2018).

Os corticoides apresentam efeito imunossupressor e efeito anti-inflamatório. A dose e forma de administração dependem do órgão atingido assim como da gravidade com que este é atingido (Yeoh et al., 2018). Os esteroides devem ser administrados na dose mínima necessária (Tanaka, 2023). Em quadros graves, opta-se pela administração endovenosa de pulsos de metilprednisolona. Em casos menos severos, opta-se pela associação do antimalárico a prednisolona per os (PO). A prednisolona tem ainda vantagem de poder ser administrada em doentes grávidas ou a amamentarem (Yeoh et al., 2018).

Estes fármacos imunossupressores, apesar de serem usados há mais de 50 anos, estão associados a muitos efeitos secundários. Pelo seu efeito imunossupressor, são causa muito comum de infeções, que por sua vez conduzem à morte por infeções oportunistas nesta doença (Tanaka, 2023).

Outros efeitos secundários dos corticoides incluem osteoporose, hemorragia gastrointestinal, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, eventos vasculares cerebrais, diabetes mellitus, síndromes psiquiátricas (incluindo psicose), complicações

oftalmológicas (incluindo cataratas), reativação de infecção tuberculosa e sépsis bacteriana. Estes riscos são tanto maiores quanto maior for a duração de tratamento e a dose de tratamento (efeito cumulativo) (Koshi et al., 2022).

Doentes que não respondam de forma adequada, ou seja, em que não se obtenha a resposta terapêutica pretendida, poderão beneficiar da associação de outros fármacos imunossuppressores aos corticoides (Yeoh et al., 2018). Estes estão principalmente indicados nos casos em que há necessidade de controlar outras manifestações a longo prazo, controlar doença ativa e como agentes poupadores de corticoides (Tanaka, 2023).

A azatioprina é o agente imunossupressor mais frequentemente usado no LES. Tem como indicações o controlo de casos moderados de LES, a prevenção de exacerbações, estando incluída na terapêutica de manutenção após remissão, permitindo utilizar doses menores de esteroides a longo prazo. É também adequado nos casos em que se pretende preservar a fertilidade da doente, uma vez que pode ser usado durante a gravidez (Yeoh et al., 2018).

O imunossupressor metotrexato é um antagonista do ácido fólico. É também usado na quimioterapia. O seu efeito anti-inflamatório é provavelmente pela sua capacidade de aumentar os níveis extracelulares de um mediador anti-inflamatório, a adenosina (Gualtierotti et al., 2018).

Para além da terapêutica base já descrita, poderá ser necessário recorrer a fármacos mais potentes durante algumas exacerbações da doença. A terapêutica em pulsos com ciclofosfamida e micofenolato de mofetil (MMF) poderá ser necessária (Tanaka, 2023). A ciclofosfamida é usada principalmente nos casos em que há atingimento do trato gastrointestinal, dano muscular e manifestações pulmonares. O MMF é tão eficaz quanto a ciclofosfamida quando combinado com esteroides. O MMF é eficaz na redução de doença ativa moderada e severa, na redução de picos renais e é também usado como agente poupador de esteroides. É mais eficaz do que a azatioprina e menos tóxico do que a ciclofosfamida. Porém, tal como a ciclofosfamida, o MMF está contraindicado durante a gravidez e o período de aleitamento (Yeoh et al., 2018).

Em casos que não respondam a estas opções terapêuticas existem ainda outras alternativas. A ciclosporina e o tacrolimus (fármacos imunossuppressores) atuam inibindo

a produção de citocinas e a proliferação linfocitária, principalmente por interferência com a função das células T helper (Yeoh et al., 2018).

Em relação às terapêuticas biológicas, as que têm como alvo as células B são as mais promissoras. Várias destas terapêuticas atuam de forma a causar a depleção das células B. O Belimumab, anticorpo monoclonal dirigido contra o fator ativador das células B (BAFF) e o Rituximab, anticorpo monoclonal anti-CD20 que causa depleção das células B, têm demonstrado eficácia no tratamento das manifestações mucocutâneas do LES (Benli et al., 2020; Tanaka, 2023)

Segundo as recomendações EULAR, o uso de Belimumab é indicado na doença extra renal em que houve um controlo inadequado com as terapêuticas de primeira linha e quando não se consegue diminuir a dose de corticoides para níveis aceitáveis. O Rituximab é atualmente quase apenas usado como fármaco off-label. O seu uso limita-se aos casos de doentes com doença grave (principalmente casos hematológicos e neuropsiquiátricos) que foram refratários às outras opções terapêuticas (Yeoh et al., 2018).

O objetivo para a terapêutica do LES é que se desenvolvam fármacos com alvos moleculares e com poucos efeitos secundários (Tanaka, 2023).

2.7.1 AS IMPLICAÇÕES DA TERAPÊUTICA DO LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO NA SAÚDE ORAL

Alguns dos fármacos usados na terapêutica do LES, nomeadamente os agentes imunossupressores e os anticoagulantes, podem ter implicações no tratamento oral destes doentes (Benli et al., 2020).

A abordagem a ser adotada no LES pode ser desafiante clinicamente. Não só pelo estado geral da cavidade oral destes doentes (perda dentária, lesões de cárie, qualidade e quantidade óssea inadequada), mas também pelos possíveis efeitos secundários dos fármacos. São vários os fármacos que podem interferir com os tratamentos dentários (Benli et al., 2020).

O metotrexato (um imunossupressor usado frequentemente nos casos de envolvimento articular) (Crincoli et al., 2020; Skudalski et al., 2022) está associado ao aparecimento de úlceras orais (Benli et al., 2020).

Os bifosfonatos são também frequentemente usados nos doentes que tenham de fazer corticoterapia prolongada, de forma a tentar prevenir a osteoporose. Porém, estão associados ao risco de osteonecrose (Benli et al., 2020; Varoni & Rimondini, 2022).

A utilização de imunossupressores, corticoterapia e agentes biológicos está associada a um maior risco de infeção. Há várias infeções oportunistas que podem afetar estes doentes. Além da Candidíase oral, têm também maior risco de outras infeções fúngicas (como a Candidíase disseminada, a Pneumocistose, a Aspergilose, a Criptococose e a Zygomycose), de infeções a *Mycobacterium tuberculosis* (quer tuberculose pulmonar quer extra-pulmonar), Citomegalovírus, Herpes Zoster, e pneumonia a *Pneumocystis carinii* (Benli et al., 2020).

Quando o médico dentista prescreve um novo fármaco a um doente com LES, deve ser sempre bem ponderada a possível lesão de órgãos assim como possível interação com fármacos já em utilização. Fármacos de uso frequente na medicina dentária, tais como os AINEs, a penicilina, as tetraciclina, as cefalosporinas e o ácido acetilsalicílico têm uma excreção renal. Estes doentes têm muitas vezes compromisso renal e poderão estar mais sujeitos a desenvolverem uma síndrome nefrótica e outras lesões renais (Benli et al., 2020). Por estes motivos, deve ser ponderada, como alternativa, o uso de outros fármacos menos agressivos para a função renal como o paracetamol, a clindamicina e os derivados opioides. Sugere-se também a avaliação da função renal destes doentes assim como ensaiar a possibilidade duma redução da dose a ser instituída e de aumentar o intervalo entre cada dose (Benli et al., 2020).

2.7.2. CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS NO DOENTE COM LUPUS ERMATOSO SISTÉMICO

Nos doentes em que haja uma forte predisposição para eventos infecciosos graves (por exemplo, devido a imunossupressão), deve ser feita uma monitorização mais intensa e

devem ser tomadas atitudes preventivas de forma a tentar minorar estes eventos. É aconselhado um exame clínico detalhado, pois é importante realizar o diagnóstico o mais precoce possível; os quadros infecciosos em doentes imunodeprimidos têm um perfil frequentemente silencioso o que os torna mais difíceis de detetar.

O uso de antibióticos e antifúngicos profiláticos deve ser ponderado em caso de tratamentos dentários invasivos. Em relação à profilaxia da endocardite infecciosa com antibióticos, sabe-se que os tratamentos dentários invasivos são considerados um fator de risco para esta entidade em doentes com LES (Benli et al., 2020). No caso dos antifúngicos, também deverão ser ponderados devido ao maior risco de infeções oportunistas nestes doentes. Há que ter atenção à possibilidade do doente estar sob terapêutica anticoagulante, pois muitos destes fármacos (exemplo: varfarina) têm interações com os antifúngicos e não deverão ser prescritos simultaneamente devido ao risco de se potenciar um estado de hipocoagulação (Benli et al., 2020).

Muitos doentes com LES têm associado uma síndrome de anticorpos antifosfolipídicos. Assim, o risco (que só pelo LES já estava aumentado) de eventos tromboembólicos como o enfarte agudo do miocárdio e os acidentes vasculares cerebrais é elevado. Por este motivo, muitos destes doentes estão anticoagulados. Deve ser feito um estudo prévio do risco hemorrágico nestes doentes que vão ser submetidos a tratamentos invasivos e, consoante os resultados analíticos, deverão ser tomadas as medidas necessárias e adequadas a cada caso (como suturas, esponjas de colagénio e aplicação de soluções de ácido tranexâmico) (Benli et al., 2020).

O previamente referido perfil silencioso das infeções nestes doentes deve-se ao uso dos fármacos imunossupressores. Estes têm um efeito anti-inflamatório e imunossupressor que disfarça os sinais infecciosos. Isto faz com que as infeções possam ter uma rápida evolução e apenas serem detetadas mais tardiamente. Estes fármacos imunossupressores têm ainda outras implicações na saúde da cavidade oral destes doentes. Em doentes que tomem um ou mais imunossupressores, foi descrita uma maior associação à disfunção da ATM (Benli et al., 2020). Os corticoides em esquema terapêutico crónico estão associados a muitos efeitos secundários (Koshi et al., 2022). Alguns deles são miopatias, osteoporose, perda óssea e risco aumentado de gengivite (Benli et al., 2020).

Todas estas particularidades dos doentes com LES, fazem com que deva ser feito um exame oral minucioso, incluindo imagem radiográfica, prévio ao início de terapêutica com fármacos do tipo imunossupressores, biológicos e bifosfonatos.

Considerando o nível de imunossupressão induzido farmacologicamente, deverá ser considerado o risco de desenvolvimento de lesões malignas. Há que ter especial atenção a lesões da mucosa oral do tipo úlceras orais (muito frequentes nestes doentes). Quando estas não resolvem e são refratárias ao tratamento, deverá ser realizada biópsia com estudo anátomo-patológico para descartar a possibilidade de malignização (Benli et al., 2020; Petruzzi et al., 2023).

Outra particularidade dos doentes com LES é a maior probabilidade de problemas na colocação e remoção de próteses dentárias, devido às várias lesões orais e à hipossalivação. O uso de próteses removíveis afeta negativamente a qualidade de vida destes doentes, pelo que se deve privilegiar o uso de próteses fixas. É, porém, necessário realizar uma pré-avaliação para determinar o risco da osteonecrose, secundária ao uso dos fármacos esteroides. Deve ainda ser considerada a utilização de saliva artificial (Benli et al., 2020). Apesar dos riscos, e, apesar de ainda existirem poucos estudos, alguns referem uma taxa de sucesso dos implantes muito boa (Strietzel et al., 2019) que chega a ser de quase 100% (Esimekara et al., 2022) ou mesmo 100% (Benli et al., 2020).

Deve também haver um cuidado na seleção dos materiais dentários usados na reabilitação oral destes doentes. Devido a um maior risco de hipersensibilidade tardia ao metal, estes doentes podem fazer reações alérgicas a várias substâncias como o níquel, ouro, mercúrio, crómio e até titânio (Benli et al., 2020).

Outra questão a ter-se em consideração é o aumento do estado de ansiedade destes doentes (Kaul et al., 2016; Petruzzi et al., 2023; Yeoh et al., 2018). Este vai aumentar os casos de bruxismo que deverá ser prevenido com o uso de goteiras, de forma a protegerem não só os dentes naturais, mas também as restaurações que tenham sido feitas (Benli et al., 2020).

2.7.3 NOVIDADES NA TERAPÊUTICA DO LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Conforme já foi referido, o objetivo do tratamento do LES é a remissão, sem sintomas sistémicos e sem lesão de órgãos, minimizando as exacerbações agudas. Este objetivo terapêutico é muito difícil de alcançar apenas com corticoides não específicos e agentes imunossupressores. Mais, estes agentes terapêuticos estão associados a um maior risco de infeção, que é a principal causa de morte nestes doentes. Sendo assim, é expectável que o futuro da terapêutica do LES seja baseado na utilização de agentes com alvos moleculares bem definidos e precisos (os denominados fármacos biológicos) (Tanaka, 2023). Ao selecionar as células imunes como alvo, existem dois tipos de terapias: as específicas e não específicas. A do tipo específica é quando a imunoterapia é direcionada para a eliminação e regulação dos linfócitos efetores que escaparam ao controlo (e que contribuem para a patogénese das doenças autoimunes). As não específicas inibem a ativação celular imunitária e as suas vias assim como os fatores tipo citocinas (Patil et al., 2021). Com estes fármacos, pretende-se que, tal como já é feito com a artrite reumatoide, também o LES seja possível de ser tratado com o uso de corticoides em doses o mais baixas possíveis (Tanaka, 2023). Porém, a sua investigação e utilização clínica ainda se encontra numa fase muito inicial. Há ainda preocupações que estas novas terapêuticas possam por vezes agudizar a doença e provocar reações de hipersensibilidade (Patil et al., 2021). Esta é uma das limitações dos biológicos, pois apesar de mostrarem relativa segurança e tolerabilidade, têm sido descritos alguns efeitos adversos. Inclusivamente, têm sido reportados casos de aparecimento de novas doenças autoimunes durante a sua toma (Patil et al., 2021).

O Atacicept é uma proteína que, de acordo com alguns estudos, terá a capacidade de prevenir as crises do LES e diminuir a atividade desta doença. A sua eficácia está associada ao bloqueio de fatores ativadores de células B. Porém, ainda são necessários mais estudos para se concluir sobre os possíveis efeitos secundários e segurança global deste novo medicamento (Yeoh et al., 2018).

O Belimumab já está autorizado em vários países. É um fármaco do tipo anticorpo monoclonal, eficaz na redução da atividade da doença assim como na prevenção de crises.

A sua eficácia é ainda mais notória nos casos de doença moderada a grave, principalmente na doença músculo-esquelética e cutânea (Yeoh et al., 2018).

O Eculizumab, outro anticorpo monoclonal, ainda está em investigação. Atua contra o fator C5 do complemento (anti-C5) (Yeoh et al., 2018).

O Rituximab (também anticorpo monoclonal), leva à apoptose das células B e não interfere na regeneração das células estaminais. É eficaz sobretudo na redução de doença nos casos sem atingimento renal, mas graves e refratários. É também muito eficaz na redução da dose de corticoides. Tem um bom perfil de segurança e é bem tolerado, podendo ser associado à ciclofosfamida (Yeoh et al., 2018).

O Ofatumumab (mais outro anticorpo monoclonal), poderá vir a ser um bom auxílio nos doentes que não tolerem o Rituximab. Este anticorpo atua contra o antígeno CD20 (Yeoh et al., 2018).

Também se estão a investigar agentes bloqueadores do IFN- α , como Rontalizumab, Anifroumab e o Sifalizumab. Estes dois últimos têm mostrado resultados promissores, mas ainda são necessários mais estudos para comprovar a sua eficácia e segurança (Yeoh et al., 2018).

O Tocilizumab (bloqueador do recetor IL-6), bloqueadores do TNF- α e o Abatacept (que bloqueia a ligação entre as células T e as células apresentadoras de antígenos) são exemplos de outros anticorpos monoclonais que estão a ser investigados (Yeoh et al., 2018).

Outros já se encontram num estadio avançado dos ensaios (fase III e IV), como o Tabalumab, o Blisibimod, o Dapirolizumab, o Anfrolumab e o biológico com dois alvos terapêuticos, o Telitacicept.

Outra abordagem terapêutica diferente que também está a ser investigada é a possibilidade terapêutica para o LES relacionada com o microbioma. Está a ser investigada a manipulação do microbioma intestinal como forma de controlo desta doença. Sabe-se que a dieta interfere nas manifestações sistémicas e orais do LES (Yacoub et al., 2018). Substâncias como a vitamina A, a vitamina D, a vitamina E, fitoestrogénios e ácidos gordos polinsaturados alteram a composição da microbiota

intestinal (Yacoub et al., 2018). Alguns estudos referem que os ácidos gordos polinsaturados podem reduzir as manifestações do LES associadas à síndrome antifosfolipídica. Através do controlo da dieta, pode ser possível manipular o microbioma intestinal de forma a aliviar alguns dos sintomas desta doença.

Foi demonstrado que o metabolito butirato, produzido pelas bactérias do género *Clostridia* (presentes na flora intestinal), consegue promover a diferenciação regulatória das células T, o que suprime a resposta inflamatória. Outros metabolitos produzidos por bactérias com possível potencial imunossupressor são a lactona homoserina, o ácido N-acetilmurâmico e a N-acetilglucosamina. Pensa-se que todos estes metabolitos poderão minimizar os sintomas do LES (Yacoub et al., 2018).

Há uma grande diferença entre a diversidade do microbioma intestinal nos doentes com LES e o da população geral. Esta diferença é particularmente notória na relação entre bactérias do filo *Firmicutes* (bactéria “boa”) e *Bacteroidetes* (bactéria “má”). Esta relação entre estas duas bactérias é usada como um indicador da disbiose. Estudos mostraram que a matéria fecal dos doentes com LES têm mais bactérias *Bacteroidetes* comparado com a população geral. Têm também uma relação *Firmicutes* / *Bacteroidetes* quase 2,5 vezes inferior à população geral, o que sugere uma correlação entre a disbiose e o LES (Yacoub et al., 2018). As bactérias *Firmicutes* participam na absorção dos ácidos gordos e outros nutrientes essenciais da dieta enquanto as *Bacteroidetes* ajudam principalmente na absorção dos polissacáridos. Além desta influência bacteriana, o facto de ocorrerem crises de LES após toma de antibióticos também suporta esta ideia de que o microbioma seja muito importante no LES. Isto pode ser explicado pela diarreia que por vezes ocorre com a toma de antibióticos. Esta poderá causar a remoção das bactérias “boas”, deixando assim de se conseguir obter a produção de alguns metabolitos imunossupressores. É possível que a seleção de tipos específicos de bactérias com a consequente alteração do microbioma intestinal possa contribuir para a defesa do hospedeiro. Esta seleção do microbioma pode ser feito através do transplante fecal (Yacoub et al., 2018).

Outra possível opção terapêutica em investigação e que também está relacionada com a questão do microbioma é o uso de probióticos e pré-bióticos. Enquanto os probióticos são microorganismos vivos, os pré-bióticos são substâncias presentes em alguns alimentos, (vegetais, cereais e produtos lácteos), que servem de substrato para algumas bactérias presentes no microbioma intestinal, podendo seletivamente estimular o seu crescimento.

As bactérias do intestino transformam os pré-bióticos em ácidos gordos de cadeia curta. Estes vão promover a proliferação de alguns tipos específicos de microbiota e a ativação de vias anti-inflamatórias (Yacoub et al., 2018).

2.7.4. TERAPIAS CELULARES AVANÇADAS COM POTENCIAL IMUNOMODELADOR

As células estaminais mesenquimatosas (MSC) são células multipotentes com um papel importante na terapia imunomoduladora e regenerativa. Expressam uma variedade de marcadores incluindo CD73, CD90, CD105. Apresentam ausência de expressão de CD45, CD34, CD14 / CD11b, CD79 α / CD19 e HLA-DR (Jasim et al., 2022). A sua utilização clínica nos ensaios já realizados apresenta resultados promissores em doentes com LES (Jasim et al., 2022). A eficácia terapêutica das MSC é mediada por fatores parácrinos, incluindo proteínas, lípidos, miRNA e mRNA libertados pelas vesículas extracelulares. As vesículas extracelulares são pequenas partículas com dupla membrana fosfolipídica. Contêm proteínas, lípidos e miRNA que são importantes mediadores na comunicação intercelular. Apresentam menos efeitos nefastos que as MSC (menor risco de induzir a proliferação de células com fenótipos aberrantes e neoplásicas) e conseguem ser armazenadas sem perderem a sua eficácia (Huldani et al., 2022).

Porém, ainda são necessários mais estudos antes de poderem vir a ser aplicadas na prática clínica, quer como agentes diagnósticos, quer como agentes terapêuticos (Huldani et al., 2022).

As células estaminais da polpa dentária de dentes decíduos (SHED) são compostas por uma população com características únicas de MSC. Apresentam função imunossupressora superior contra células do sistema imunitário, principalmente os linfócitos T (Sonoda & Yamaza, 2022). Estas têm a capacidade de se auto renovarem, de formarem colónias, de proliferação, e de multipotência com diferenciação em osteoblastos, odontoblastos, condrócitos, adipócitos e células neurais. As SHED, quando comparadas com as MSC da medula óssea, apresentam menor perfil de tumorigénese. Além de estarem a ser investigadas para o tratamento de lesões dentárias traumáticas, vários estudos sugerem também funções imunomoduladoras das SHED nas células

imunitárias, incluindo as células dendríticas, os macrófagos e os linfócitos T (Sonoda et al., 2021). Foi demonstrado que a transplantação de SHED foi eficaz em modelos animais de doenças autoimunes humanas (incluindo o LES), mas o mecanismo de ação terapêutica das SHED na doença autoimune ainda não é claro, pelo que serão necessários mais estudos (Sonoda et al., 2021).

Outra possível futura abordagem terapêutica é a relacionada com a telomerase e as células estaminais mesenquimatosas da medula óssea (BM-MSC). A subunidade catalítica da telomerase, a transcriptase reversa da telomerase (TERT), é responsável por manter o comprimento dos telómeros, promovendo assim a estabilização cromossómica e longevidade celular. Enquanto a maior parte das células somáticas expressam níveis indetetáveis de atividade telomérica, as células estaminais expressam atividade variável. Quer o comprimento do telómero quer os níveis de telomerase desempenham um papel importante na regulação do comportamento das células estaminais. As BM-MSC são importantes na hematopoiese e na modulação do sistema imunitário. Sabe-se que a telomerase desempenha um papel de destaque na formação de nichos de células estaminais e na regulação imunológica das BM-MSC. Estudos demonstraram que as BM-MSC de doentes com LES apresentam função defeituosa na regulação imunológica, na proliferação celular e na capacidade multipotente. Isto sugere que as funções associadas à atividade da telomerase nas BM-MSC possam estar envolvidas na patogénese e progressão do LES (Sonoda et al., 2021).

3. Conclusão

O LES é uma doença autoimune que se caracteriza por uma variedade de lesões em vários órgãos. Para além das manifestações sistêmicas, afeta também frequentemente os tecidos orais, com uma variedade de sinais e sintomas. Apesar destas manifestações orais apresentarem elevada prevalência e serem muitas vezes as primeiras manifestações clínicas do LES, ainda existem poucos estudos e poucas estatísticas sobre esta relação.

Em relação à doença periodontal, sabe-se que o seu tratamento foi associado a uma melhoria da resposta terapêutica aos fármacos imunossupressores, a uma melhoria dos parâmetros clínicos e dos níveis de marcadores séricos como a PCR e a VS. Assim, a introdução do tratamento da doença periodontal no protocolo terapêutico do LES pode vir a ser uma forma simples e economicamente viável de otimizar o controlo e progressão do LES, sempre em associação com outras terapêuticas. Os dados existentes mostram que a resposta imunitária alterada dos doentes com LES contribui para o shift microbiano associado à periodontite, com menor diversidade e maior quantidade de *Prevotella*, *Selenomonas* e *Treponema*. Apesar do mecanismo associado a esta alteração ser ainda desconhecido, pensa-se que a IL-17 pode ser uma citocina pró-inflamatória importante no processo de disbiose e de inflamação nos doentes com LES. Estudos demonstraram que alterações na composição do microbioma estão associadas a várias patologias autoimunes, incluindo o LES. A alteração do microbioma, através de transplantes ou probióticos poderá vir a ser considerada uma opção terapêutica.

A presença de xerostomia, disfunção da ATM e úlceras orais é muito frequente nestes doentes. Estas últimas ocorrem em até 50% casos sendo um dos critérios de diagnóstico do LES presentes nas tabelas EULAR / ACR. A xerostomia e as úlceras orais são as manifestações orais que mais afetam negativamente a qualidade de vida destes doentes. Outras manifestações, por exemplo neuropsiquiátricas do LES (ansiedade, depressão, *stress*) também apresentam um forte impacto na qualidade de vida destes doentes, assim como na sua avaliação na consulta de Medicina Dentária. É importante que o médico dentista esteja informado e atento para a deteção destas manifestações, o que permitirá um diagnóstico mais precoce, um melhor prognóstico, e uma melhor qualidade de vida.

Nas últimas décadas, a terapêutica do LES é baseada na utilização de corticoides e fármacos imunossupressores. Os esteroides estão associados a vários efeitos secundários, incluindo distúrbios metabólicos. A disfunção imunitária consequente ao uso destes fármacos é uma importante causa de infeções oportunistas. A progressão destas infeções, incluindo sépsis, são as entidades responsáveis pela maioria das mortes nestes doentes. São necessários novos fármacos, com alvos moleculares mais precisos, e desejavelmente com poucos efeitos secundários. Os fármacos biológicos permitirão diminuir ou mesmo cessar o uso da corticoterapia. Porém, estes novos fármacos podem por vezes exacerbar a doença e causar reações de hipersensibilidade. Apesar de já vários destes fármacos estarem em utilização na prática clínica, deposita-se muita esperança nos novos agentes biológicos (principalmente anticorpos monoclonais). No entanto, são necessários mais estudos para concluir sobre a segurança global destes novos medicamentos. As MSC são células multipotentes com um papel importante na terapia imunomoduladora e regenerativa. A sua utilização clínica nos ensaios já realizados apresenta resultados promissores em doentes com LES. As SHED (quer de dentes decíduos quer de dentes definitivos), apresentam função imunossupressora superior contra células do sistema imunitário, principalmente os linfócitos T. A sua utilização tem sido limitada por apresentarem risco aumentado de induzir a proliferação de células com fenótipos aberrantes e neoplásicas. A vantagem das MSC é principalmente atribuída à secreção de fatores parácrinos, incluindo as vesículas extracelulares, que apresentam menos efeitos nefastos. Porém, ainda são necessários mais estudos antes de poderem vir a ser aplicadas na clínica como agentes terapêuticos. O uso da telomerase e das BM-MSC também está a ser investigada, podendo vir a ter um papel importante no controlo do LES. Mais uma vez, mais estudos serão necessários.

Os doentes com LES são um desafio para a Medicina Dentária. Não só pelas manifestações clínicas orais, mas também pelas possíveis implicações nos tecidos orais, consequência das terapêuticas sistémicas utilizadas. As principais manifestações incluem a presença de úlceras orais (quer como manifestação inicial, quer como sequela à terapêutica com metotrexato), osteonecrose (secundária ao uso de bifosfonatos para prevenir a osteoporose da corticoterapia prolongada), maior risco de infeção (secundária ao uso de corticoides, imunossupressores e biológicos), alterações hematológicas (agravada pela terapêutica de anticoagulação a que muitos destes doentes estão sujeitos) e possíveis interações medicamentosas ou lesões renais (devido à terapêutica que o

Médico Dentista precise de instituir). Estes doentes beneficiam de uma potencial monitorização mais regular, profilaxia com antibióticos e / ou antifúngicos, estudo do risco hemorrágico, uso de goteiras na prevenção do bruxismo associado ao estado de ansiedade exacerbado destes doentes e cuidado na seleção de materiais dentários a usar. Uma abordagem multidisciplinar com a participação e acompanhamento por parte de vários profissionais clínicos, terá benefícios potencialmente vantajosos a longo prazo para os doentes com LES, permitindo melhorar o seu prognóstico e qualidade de vida.

4. Bibliografia

- Aloyouny, A. Y., Almufarji, F., Almutairi, G. G., Alkait, S., Al-Mohaya, M. A., & Alserwi, R. (2022). Impact of Rheumatic Diseases on Oral Health-Related Quality of Life. *Cureus*, 14(12): e32268. <https://doi.org/10.7759/cureus.32268>
- Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., Smolen, J. S., Wofsy, D., Boumpas, D. T., Kamen, D. L., Jayne, D., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Diamond, B., Gladman, D. D., Hahn, B., Hiepe, F., Jacobsen, S., Khanna, D., Johnson, S. R. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 71(9), 1400–1412. <https://doi.org/10.1002/art.40930>
- Aurlene, N., Manipal, S., Prabu, D., & Rajmohan. (2020). Prevalence of oral mucosal lesions, dental caries, and periodontal disease among patients with systemic lupus erythematosus in a teaching hospital in Chennai, Tamil Nadu. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 9(7), 3374. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_1263_19
- Bellando-Randone, S., Russo, E., Venerito, V., Matucci-Cerinic, M., Iannone, F., Tangaro, S., & Amedei, A. (2021). Exploring the Oral Microbiome in Rheumatic Diseases, State of Art and Future Prospective in Personalized Medicine with an AI Approach. *Journal of Personalized Medicine*, 11(7), 625. <https://doi.org/10.3390/jpm11070625>
- Benli, M., Batool, F., Stutz, C., Petit, C., Jung, S., & Huck, O. (2020). Orofacial manifestations and dental management of systemic lupus erythematosus: A review. *Oral Diseases*, 27(2), 151–167. <https://doi.org/10.1111/odi.13271>
- Bolstad, A. I., Sehgal, P., Lie, S. A., & Fevang, B. S. (2021). Periodontitis in patients with systemic lupus erythematosus: A nationwide study of 1,990 patients. *Journal of Periodontology*, 93(3), 364–372. <https://doi.org/10.1002/jper.21-0181>

- Crincoli, V., Piancino, M. G., Iannone, F., Errede, M., & Di Comite, M. (2020). Temporomandibular Disorders and Oral Features in Systemic Lupus Erythematosus Patients: An Observational Study of Symptoms and Signs. *International Journal of Medical Sciences*, 17(2), 153–160. <https://doi.org/10.7150/ijms.38914>
- Esimekara, J. F. O., Perez, A., Courvoisier, D. S., & Scolozzi, P. (2022). Dental implants in patients suffering from autoimmune diseases: A systematic critical review. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 123(5), e464–e473. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2022.01.005>
- Fonseca, R., Aguiar, F., Rodrigues, M., & Brito, I. (2018). Clinical phenotype and outcome in lupus according to age: a comparison between juvenile and adult onset. *Reumatología Clínica*, 14(3), 160–163. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.10.011>
- García-Ríos, P., Pecci-Lloret, M. P., & Oñate-Sánchez, R. E. (2022). Oral Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 11910. <https://doi.org/10.3390/ijerph191911910>
- Gladman, D. D., Ibañez, D., & Urowitz, M. B. (2002). Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of rheumatology*, 29(2), 288–291.
- Graves, D., Corrêa, J., & Silva, T. (2018). The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *Journal of Dental Research*, 98(2), 148–156. <https://doi.org/10.1177/0022034518805739>
- Gualtierotti, R., Marzano, A., Spadari, F., & Cugno, M. (2018). Main Oral Manifestations in Immune-Mediated and Inflammatory Rheumatic Diseases. *Journal of Clinical Medicine*, 8(1), 21. <https://doi.org/10.3390/jcm8010021>
- Guo, J., Cui, G., Huang, W., Zheng, Z., Li, T., Gao, G., Huang, Z., Zhan, Y., Ding, S., Liu, S., Yu, Z., & Ren, Z. (2023). Alterations in the human oral microbiota in systemic lupus erythematosus. *Journal of Translational Medicine*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03892-3>

- Huldani, H., Abdalkareem Jasim, S., Olegovich Bokov, D., Abdelbasset, W. K., Nader Shalaby, M., Thangavelu, L., Margiana, R., & Qasim, M. T. (2022). Application of extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells as potential therapeutic tools in autoimmune and rheumatic diseases. *International Immunopharmacology*, 106, 108634. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108634>
- Hussain, S. B., Leira, Y., Zehra, S. A., Botelho, J., Machado, V., Ciurtin, C., D'Aiuto, F., & Orlandi, M. (2021). Periodontitis and Systemic Lupus Erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Periodontal Research*, 57(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/jre.12936>
- Jasim, S. A., Yumashev, A. V., Abdelbasset, W. K., Margiana, R., Markov, A., Suksatan, W., Pineda, B., Thangavelu, L., & Ahmadi, S. H. (2022). Shining the light on clinical application of mesenchymal stem cell therapy in autoimmune diseases. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13287-022-02782-7>
- Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. K., Touma, Z., Urowitz, M. B., van Vollenhoven, R., Ruiz-Irastorza, G., & Hughes, G. (2016). Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
- Konig, M. F. (2020). The microbiome in autoimmune rheumatic disease. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 34(1), 101473. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101473>
- Koshi, E. J., Young, K., Mostales, J. C., Vo, K. B., & Burgess, L. P. (2022). Complications of Corticosteroid Therapy: A Comprehensive Literature Review. *Journal of Pharmacy Technology*, 38(6), 360–367. <https://doi.org/10.1177/87551225221116266>
- Manfredini, M., Pedroni, G., Bigi, L., Apponi, R., Murri dello Iago, A., Dattola, A., Farnetani, F., & Pellacani, G. (2021). Acquired White Oral Lesions with Specific Patterns: Oral Lichen Planus and Lupus Erythematosus. *Dermatology Practical & Conceptual*, 11(3):e2021074.. <https://doi.org/10.5826/dpc.1103a74>

- Maybodi, F. R., Bashiri, H., Sezavar, K., & Owlia, F. (2022). Effect of periodontal treatment on serum inflammatory parameters and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: A randomized controlled trial. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 26(6), 564–569. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_607_21
- Patil, S., Gs, V., Sarode, G. S., Sarode, S. C., Khurayzi, T. A., Mohamed Beshir, S. E., Gadbail, A. R., & Gondivkar, S. (2021). Exploring the role of immunotherapeutic drugs in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 11(2), 291–296. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2021.02.009>
- Perng, W. T., Ma, K. S. K., Hung, H. Y., Tsai, Y. C., Huang, J. Y., Liao, P. L., Hung, Y. M., & Wei, J. C. C. (2022). Dental caries and risk of newly-onset systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based cohort study. *Current Medical Research and Opinion*, 39(2), 307–317. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2159146>
- Petruzzi, M., della Vella, F., Squicciarini, N., Lilli, D., Campus, G., Piazzolla, G., Lucchese, A., & van der Waal, I. (2023). Diagnostic delay in autoimmune oral diseases. *Oral Diseases*, 00, 1–10. <https://doi.org/10.1111/odi.14480>
- Ruacho, G., Lira-Junior, R., Gunnarsson, I., Svenungsson, E., & Boström, E. A. (2022). Inflammatory markers in saliva and urine reflect disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Science & Medicine*, 9(1), e000607. <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000607>
- Rutter-Locher, Z., Smith, T. O., Giles, I., & Sofat, N. (2017). Association between Systemic Lupus Erythematosus and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01295>
- Schmalz, G., Patschan, S., Patschan, D., & Ziebolz, D. (2020). Oral-Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Rheumatic Diseases - A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 9(4), 1172. <https://doi.org/10.3390/jcm9041172>

- Sete, M. R., Figueredo, C. M., & Sztajnbock, F. (2016). Periodontitis and systemic lupus erythematosus. *Revista brasileira de reumatologia*, 56(2), 165–170.
<https://doi.org/10.1016/j.rbre.2015.09.001>
- Skakodub, A., Mamedov, A., Admakin, O., Dudnik, O., Chertikhina, A., & Beznosik, A. (2022). Treatment of fissure caries of children with severe rheumatic diseases with difficulty in opening the mouth. *Contemporary Clinical Dentistry*, 13(3), 274.
https://doi.org/10.4103/ccd.ccd_172_20
- Skudalski, L., Shahriari, N., Torre, K., Santiago, S., Bibb, L., Kodomudi, V., Grant-Kels, J. M., & Lu, J. (2022). Emerging therapeutics in the management of connective tissue disease. Part I. Lupus erythematosus and Sjögren syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 87(1), 1–18.
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.12.067>
- Sonoda, S., Murata, S., Kato, H., Zakaria, F., Kyumoto-Nakamura, Y., Uehara, N., Yamaza, H., Kukita, T., & Yamaza, T. (2021). Targeting of Deciduous Tooth Pulp Stem Cell–Derived Extracellular Vesicles on Telomerase-Mediated Stem Cell Niche and Immune Regulation in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Immunology*, 206(12), 3053–3063. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2001312>
- Sonoda, S., & Yamaza, T. (2022). A New Target of Dental Pulp-Derived Stem Cell-Based Therapy on Recipient Bone Marrow Niche in Systemic Lupus Erythematosus. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3479.
<https://doi.org/10.3390/ijms23073479>
- Strietzel, F., Schmidt-Westhausen, A., Neumann, K., Reichart, P., & Jackowski, J. (2019). Implants in patients with oral manifestations of autoimmune or mucocutaneous diseases – A systematic review. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 0–0. <https://doi.org/10.4317/medoral.22786>
- Tanaka, Y. (2023). Systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 36(4), 101814. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2022.101814>

- Teles, F., Wang, Y., Hajishengallis, G., Hasturk, H., & Marchesan, J. T. (2020). Impact of systemic factors in shaping the periodontal microbiome. *Periodontology 2000*, 85(1), 126–160. <https://doi.org/10.1111/prd.12356>
- Thomas, D. C., Kohli, D., Chen, N., Peleg, H., & Almoznino, G. (2021). Orofacial manifestations of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a narrative review. *Quintessence international*, 52(5), 454–466. <https://doi.org/10.3290/j.qi.b1043985>
- Varoni, E. M., & Rimondini, L. (2022). Oral Microbiome, Oral Health and Systemic Health: A Multidirectional Link. *Biomedicines*, 10(1), 186. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010186>
- Vollenhoven, R. F., Bertsias, G., Doria, A., Isenberg, D., Morand, E., Petri, M. A., Pons-Estel, B. A., Rahman, A., Ugarte-Gil, M. F., Voskuyl, A., Arnaud, L., Bruce, I. N., Cervera, R., Costedoat-Chalumeau, N., Gordon, C., Houssiau, F. A., Mosca, M., Schneider, M., Ward, M. M., . . . Aranow, C. (2021). 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Science & Medicine*, 8(1), e000538. <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000538>
- Yacoub, R., Jacob, A., Wlaschin, J., McGregor, M., Quigg, R. J., & Alexander, J. J. (2018). Lupus: The microbiome angle. *Immunobiology*, 223(6–7), 460–465. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.004>
- Yeoh, S. A., Dias, S. S., & Isenberg, D. A. (2018). Advances in systemic lupus erythematosus. *Medicine*, 46(2), 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.11.010>
- Zorba, M., Melidou, A., Patsatsi, A., Ioannou, E., & Kolokotronis, A. (2020). The possible role of oral microbiome in autoimmunity. *International Journal of Women's Dermatology*, 6(5), 357–364. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2020.07.011>

5. Anexos

Anexo 1 - autorização da Figura 1

KAUL, Arvind (ST GEORGE'S UNIVERSITY HOSPITALS NHS FOUNDATION TRUST) <arvind.kau... Wed, Feb 15, 1
to me ▼

Dear Monica

I am happy for you to use the image with the relevant Acknowledgement and Reference for a Presentation

If it's for a publication you normally have to ask the publishers for consent, but I don't think this would be a problem either

Best Wishes

Arvind

Dr. Arvind Kaul (MB BS, BDS, MSc, PhD, FRCP)
Rheumatology Care Group Lead
Consultant Rheumatologist and Honorary Reader in Rheumatology
St. George's University Hospitals NHS Foundation Trust
London SW17 0QT
Secretary: Conchita Thompson
Tel: 020 8725 3596

Anexo 2 - autorização da Figura 2

Aringer, Martin <Martin.Aringer@ukdd.de> 5:03 PM (41 minutes ago) ★ ↩
to me ▼

Dear Ms Silva,

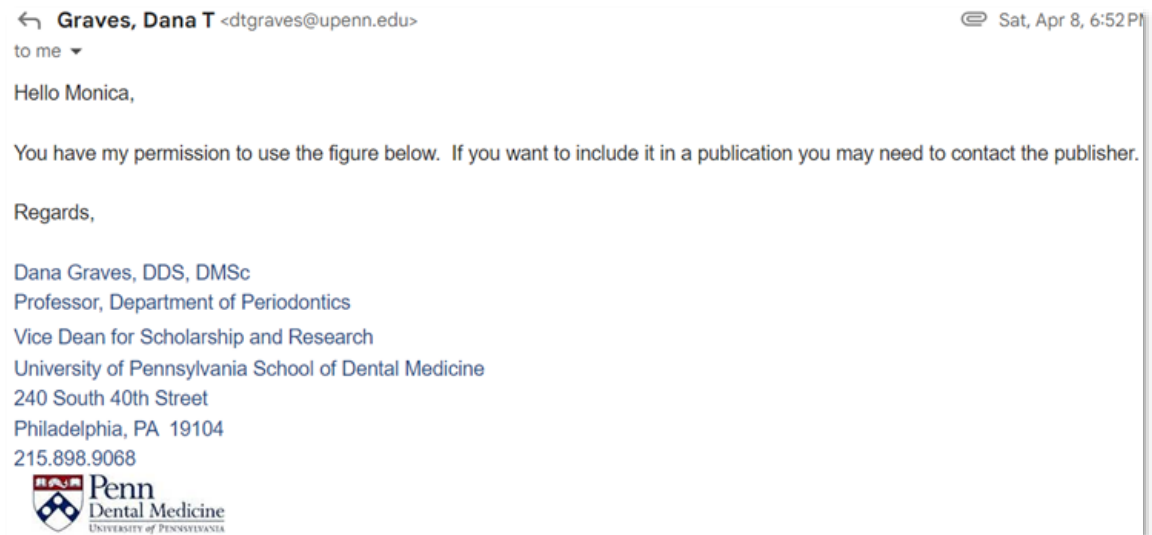
Formally, the right lies with the Annals of the Rheumatic Diseases and Arthritis & Rheumatology, not with me. I certainly have no objections, and do not think that the publishers would have, but if you want to be sure you would have to ask them.

Good luck and best wishes,

Martin Aringer

Prof. Dr. med. univ. Martin Aringer
Bereichsleiter Rheumatologie
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Tel. +49 (0)351 458-4422
Fax +49 (0)351 458-5801

Anexo 3 - autorização da Figura 4



Anexo 4 – autorização da Figura 5

